

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

87 167

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 26.11.73 (P. 166819)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.06.75

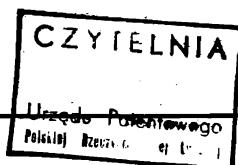
Opis patentowy opublikowano: 15.12.1976

MKP

C07d 41/08

Int. Cl.²

C07D 223/22



Twórcy wynalazku: Jan Mühlbrod, Piotr Stępiński, Antoni Osowski

Uprawniony z patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Starogard Gdański (Polska)

Sposób wytwarzania 5H-dwubenzo/b,f/azepiny/iminostilbenu/

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 5H-dwubenzo/b,f/azepiny /iminostilbenu/, stosowanego jako produkt wyjściowy w syntezie środków leczniczych.

Z opisu patentowego RFN nr 1 056 133 znany jest sposób otrzymywania iminostilbenu z iminodwubenzylu przez podstawienie azotu w pozycji 5 grupą acetylową lub estrem kwasu chloromrówkowego, po czym chlorowanie otrzymanego związku przy pomocy substancji oddających chlorowec, jak N-bromoimid kwasu bursztynowego, co prowadzi do wytworzenia podstawionego przy azocie 10-chlorowcoiminodwubenzylu, z którego odszczepia się chlorowcowodór przy pomocy kolidyny lub wodnometanolowego roztworu wodorotlenku potasowego z utworzeniem podwójnego wiązania między atomami węgla 10 i 11, a następnie, w wyniku zmydlenia grupy zabezpieczającej w pozycji 5 uzyskuje się iminostilben.

Z polskiego opisu patentowego nr 64 802 znany jest sposób otrzymywania 5-chlorokarbonyloiminostilbenu przez bromowanie 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu, również za pośrednictwem związków łatwo odszczepiających brom. Znany jest także sposób wytwarzania 5-chloro/bromo/-karbonyloiminostilbenu poprzez bromowanie 5-chloro/bromo/-iminodwubenzylu elementarnym bromem. Sposoby te nie prowadzą jednak do wytworzenia iminostilbenu.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że iminostilben można otrzymać działając elementarnym bromem na 5-acetyloiminodwubenzyl w obecności nadtlenu dwubenzoilu oraz substancji wiążących bromowodór w rozpuszczalnikach organicznych nie reagujących z bromem w warunkach reakcji, poprzez wytworzenie 5-acetylo-10-bromoiminodwubenzylu, z którego odszczepia się bromowodór przy pomocy wodorotlenku potasowego, w wyniku czego powstaje 5-acetyloiminostilben, poddawany następnie zmydleniu również przy pomocy wodorotlenku potasowego.

Stwierdzono, iż postępując sposobem według wynalazku warunkiem koniecznym do przeprowadzenia bromowania jest wiązanie wydzielającego się bromowodoru, gdyż w przeciwnym przypadku reakcja nie zachodzi w pożądanym kierunku. Bromując natomiast 5-acetyloiminodwubenzyl elementarnym bromem w nieobecności substancji wiążących bromowodór, podstawienie bromu następuje w podstawniku zabezpieczającym grupę metylową, co podaje przykład II. Ten nieoczekiwany efekt działania substancji wiążących bromowodór należy tłumaczyć

czyć tym, że wydzielający się bromowodór wywiera wpływ na kierunek podstawienia bromu, wobec czego jego związanie w chwili powstawania umożliwia wprowadzenie bromu w pozycję 10 do 5-acetyloiminodwubenzylu. Za tak przedstawionym poglądem przemawia również fakt selektywnego wprowadzenia bromu w położenie 10 podczas bromowania 5-acetyloiminodwubenzylu przy pomocy N-bromozwiązków, gdzie w czasie przebiegu reakcji nie wydzielają się bromowodór.

Spśród substancji wiążących wydzielający się bromowodór, najkorzystniejsze wyniki uzyskuje się stosując węglany względnie octany metali alkalicznych lub ziem alkalicznych jak np. węglan dwusodowy lub octan sodowy, użytych w stosunku molowym do 5-acetyloiminodwubenzylu w zakresie od 1 do 3. Jako rozpuszczalników używa się substancji organicznych nie reagujących w warunkach reakcji z bromem jak benzen lub czterochlorek węgla. Reakcję bromowania przeprowadza się najkorzystniej w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Bromowanie 5-acetyloiminodwubenzylu przy pomocy elementarnego bromu, w obecności substancji wiążących bromowodór, ma tę wyższość nad dotychczas stosowanym sposobem, iż eliminuje konieczność stosowania N-bromo-związków, których synteza jest na ogół bardzo uciążliwa, umożliwiając jednocześnie selektywne wprowadzenie bromu w pozycję 10 do środkowego pierścienia azepinowego. Poza tym unika się konieczności odzyskiwania związku przenoszącego brom. Z tych też względów, sposób otrzymywania iminostilbenu według wynalazku jest bardziej ekonomiczny od dotychczas znanego rozwiązania, gdyż obok zwiększenia wydajności upraszcza w znacznym stopniu proces technologiczny.

Przykład I. Do 1100 ml benzenu dodaje się podczas mieszania 90 g 5-acetyloiminodwubenzylu, 100 g obojętnego węglanu sodowego i 4 g nadtlenu dwubenzoilu. Całość podgrzewa się do temperatury wrzenia, wkrapla uprzednio przygotowany roztwór składający się z 200 ml benzenu i 65 g bromu, utrzymuje 0,5 godziny we wrzeniu, po czym schładza do 18°C i odsąca osad stanowiący mieszaninę bromku potasu i nieprzereagowanej sody. Przesącz poddaje się destylacji próżniowej prowadzonej w temperaturze 50-60°C aż do całkowitego usunięcia benzenu. Po rozpuszczeniu pozostałości w 300 ml butanolu wkrapla się w temperaturze 20-30°C roztwór składający się z 120 ml butanolu i 22 g wodorotlenku potasowego, miesza 3 godziny po czym dodaje 55 g wodorotlenku potasowego rozpuszczonego w 35 ml wody i ogrzewa całość w temperaturze wrzenia przez 8 godzin, chłodzi do temperatury 18°C i odsąca osad, który przemywa się wodą aż do uzyskania odczynu obojętnego i suszy. Otrzymany produkt poddaje się maceracji w benzenie lub ksylenie w stosunku 1:2 otrzymując po wysuszeniu 63 g czystej substancji o temperaturze topnienia 206-208°C, co stanowi 86% wydajności. W miejsce benzenu można stosować czterochlorek węgla a w miejsce sody – octan sodowy, natomiast butanol można zastąpić metanolem.

Przykład II. Do 1100 ml benzenu dodaje się podczas mieszania 90 g 5-acetyloiminodwubenzylu i 4 g nadtlenu dwubenzoilu. Całość ogrzewa się do temperatury wrzenia, wkrapla uprzednio przygotowany roztwór składający się z 200 ml benzenu i 65 g bromu, po czym utrzymuje 0,5 godziny we wrzeniu. W trakcie wkraplania bromu pojawia się oleista substancja, której ilość narasta. Podczas chłodzenia do 18°C wytrąca się osad. Po jego odsączeniu, otrzymuje się 80 g substancji, z której po zmydleniu w butanolu, przy pomocy wodorotlenku potasowego otrzymano iminodwubenzyl. Postępując z przesączem benzenowym dalej jak w przykładzie I – nie otrzymuje się iminostilbenu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania 5H-dwubenzo/b,f/azepiny /iminostilbenu/ przez bromowanie 5-acetyloiminodwubenzylu i dehydrobromowanie powstałego 5-acetylo-10-bromoiminodwubenzylu za pomocą wodorotlenku potasowego, a następnie zmydlenie otrzymanego 5-acetyloiminostilbenu, z n a m i e n n y t y m, że na 5-acetyloiminodwubenzyl, rozpuszczony w organicznym rozpuszczalniku nie reagującym w warunkach reakcji z bromem, działa się elementarnym bromem, w obecności nadtlenu dwubenzoilu i nieorganicznych lub organicznych substancji wiążących bromowodór, najkorzystniej węglanów lub octanów metali alkalicznych, użytych w stosunku molowym do wyjściowej substancji w granicach od 1 ÷ 3.