

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45049

Kl. 12 p, 5

F. Hoffman — La Roche & Co Aktiengesellschaft*)

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania związków dwubenzozepinowych

Patent trwa od dnia 10 czerwca 1959 r.

Pierwszeństwo: 4 lipca 1958 r. (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy nowego sposobu wytwarzania związków dwubenzozepinowych, o działaniu sympatolitycznym, o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub ewentualnie podstawioną resztę węglowodorową o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, nasyconą lub nienasyconą, jak resztę alifatyczną, alicykliczną, aromatyczną lub aralifatyczną, a zwłaszcza resztę allilową. Związki te otrzymuje się według wynalazku przez poddawanie reakcji dwufenyloldwualdehydu-(2, 2'), o wzorze 4 ze związkiem azotowym, o wzorze 1, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza atom wodoru lub grupę formylową, przy czym uzyskany nienasycony produkt reakcji

poddaje się jeszcze redukcji. Niezależnie od rodzaju reszt R_1 i R_2 otrzymuje się po redukcji zawsze związek o charakterystycznej strukturze dwubenzozepinowej według wzoru 3.

Istotą wynalazku jest uzyskanie w nowy i technicznie korzystny sposób związków o układzie pierścieniowym.

W zależności od rodzaju dobranego składnika reakcji o wzorze 1 otrzymuje się połączenie dwubenzozepinowe, które posiada przy atomie azotu albo atom wodoru, lub wyżej określoną resztę węglowodorową, lub też grupę formylową, w tym przypadku w celu dojścia do związku o wzorze 2, stanowiącym pożądaną produkt końcowy, konieczne jest odłączenie grupy formylowej. Uzyskany przez to — również przy zastosowaniu amoniaku (R_1 i $R_2 = H$) — związek dwubenzozepinowy może wykazywać wolną grupę iminową ($-NH$), która może

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Arthur Boller, Andor Fürst i Werner Meier.

być podstawiona przy atomie azotu jeszcze resztą węglowodorową ewentualnie podstawioną resztą węglowodorową, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, nasyconą lub nienasyconą, jak resztą alifatyczną, alicykliczną, aromatyczną lub aralifatyczną, a zwłaszcza grupą alilową, przez co uzyskać można szczególnie korzystne pod względem sympatolitycznym produkty.

W pierwszym stadium sposobu według wynalazku dwufenyldwualdehyd-(2, 2') wprowadza się w reakcję z nieco większą niż równoważna ilością reagenta zawierającego azot. W tej reakcji korzystnie jest odprowadzać powstające ciepło reakcji tak, aby nie przekraczać znacznie temperatury pokojowej. Obecność rozpuszczalnika w tym stadium reakcji nie jest wymagana.

Szczególnie odpowiednimi związkami o wzorze 1 są amoniak, nasycone lub nienasycone niższe alkiloaminy, na przykład metyloamina, etyloamina, n-butyloamina, aliloamina, aryloaminy, na przykład anilina, cykloalkiloaminy, na przykład cyklopentyloamina, aralkiloaminy, na przykład benzyloamina; hydroksyloaminy, na przykład β -hydroksyetyloamina, β -hydroksy-n-butyloamina, dwualkiloaminoalkiloaminy, na przykład dwuetyloaminoetyloamina, oraz formamid lub produkty jego podstawienia na przykład N-aliloformamid. W pierwszym stadium procesu zachodzi reakcja dwufenyldwualdehydu-(2, 2') z amoniakiem lub formamidem, a następnie wprowadza się podstawniki nasycone lub nienasycone także, jak niższe alkile, aryly, cykloalkile, aralkile, hydroksyalkile lub dwualkiloaminoalkile.

Redukcja utworzonego produktu może zachodzić nie tylko katalitycznie, lecz także na drodze chemicznej. Do redukcji katalitycznej rozpuszcza się produkt korzystnie w niższym alkoholu, przy czym ten rozpuszczalnik może zawierać również wodę. Odpowiednie są na przykład katalizatory palladowe lub platynowe. Redukcja katalityczna może zachodzić nie tylko przy normalnym, lecz również przy podwyższonym ciśnieniu. Redukcję chemiczną prowadzi się przez traktowanie stężonym lub wodnym roztworem kwasu mrówkowego w podwyższonej temperaturze, korzystnie w 40—140°C. Celowe jest prowadzenie tej redukcji przy zastosowaniu dwukrotnej lub większej ilości równoważnika kwasu mrówkowego w stosunku do dwualdehydu, w takim samym środowisku, jak w pierwszym stadium reakcji. Redukcja kwasem mrówkowym zachodzi przy silnym

wytwarzaniu się dwutlenku węgla, dlatego też zakończenie reakcji można rozpoznać po zmniejszeniu się wywiązywania gazu. Zgodnie ze szczególną postacią sposobu według wynalazku środek potrzebny do redukcji przygotowany uprzednio dodaje się w pierwszym stadium reakcji. Gdy jako środek redukujący stosuje się kwas mrówkowy, może on również służyć jako rozpuszczalnik w reakcji dwufenyldwualdehydu ze związkiem azotowym.

Gdy w pierwszym stadium sposobu według wynalazku dwufenyldwualdehyd przereaguje z formamidem, otrzymaną następnie po obróbce redukującej 6-formylo-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo-[c, e] azepinę traktuje się w znany sposób hydrolitycznie w celu odszczepienia reszty formylowej, na przykład przez ogrzewanie z kwasem solnym, lub przez traktowanie alkoholowym roztworem kwasu solnego.

Otrzymaną w ten sposób w położeniu 6 nie podstawioną 6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepinę można podstawić w znany sposób w położeniu 6. Szczególnie celowa postać wykonania sposobu według wynalazku polega na wprowadzeniu podstawnika przez obróbkę środkiem alkilującym, w rozpuszczalniku zawierającym grupę hydroksylową.

Otrzymany produkt o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, przeprowadza się za pomocą kwasów w jego sole, lub za pomocą czynników czwartorzędowych w sole czwartorzędowe.

Przykład I. Do roztworu 21 g dwufenyldwualdehydu-(2, 2') w 100 ml metanolu dodaje się mieszając w ciągu 2 minut 20 ml 25%-owego wodnego roztworu amoniaku, przy czym następuje ogrzanie. Po ochłodzeniu roztworu reakcyjnego wydzielają się bezbarwne igły. Produkt chłodzi się lodem, odsąca pozostałość i przemycza zimnym alkoholem i eterem. Po wysuszeniu w próżni otrzymuje się 18 g 5-hydroksy-5H-dwubenzo[c, e]azepiny, o temperaturze topnienia 139—140°C. po dodaniu 40 ml wody do ługu macierzystego wydzieliła się dalsze 2,5 g tego produktu. Otrzymuje się więc razem 20,5 g 5-hydroksy-5H-dwubenzo[c, e]azepiny. Po przekrystalizowaniu w alkoholu związek ten topnieje w temperaturze 141—142°C.

Roztwór 6,4 g 5-hydroksy-5H-dwubenzo[c, e]azepiny w 18,4 g 99%-owego kwasu mrówkowego ogrzewa się w temperaturze 100—120°C do zakończenia wydzielania się dwutlenku węgla w ciągu około 90 minut. Następnie roztwór poreakcyjny zagęszcza się w temperaturze 70°C w próżni pod pompą wodną, pozostałość ogrze-

wa w temperaturze wrzenia z 30 ml 10%-owego etanolowego roztworu kwasu solnego pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 minut i następnie odsącza. Z roztworu wydzielają się bezbarwne igły, o temperaturze topnienia 285—288°C. Po stężeniu ługu macierzystego można otrzymać dalszą porcję produktu, co razem wynosi 5,8 g 6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepiny w postaci chlorowodoru. Związek topnieje po przekrystalizowaniu w alkoholu w temperaturze 288—289°C.

Zawiesinę 21 g 5-hydroksy-5H-dwubenzo[c, e]azepiny i 2 g czerni palladowej w 400 ml metanolu wytrząsa się w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru, przy czym zachodzi pochłanianie wodoru przez roztwór. Skoro pochłanianie gazu ustanie katalizator odsącza się i odparowuje przesącz na łaźni wodnej. Destylacja pozostałości daje 17,6 g 6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepinę w postaci praktycznie bezbarwnego, lepkiego oleju, o temperaturze wrzenia 113—115°C/0,03 mm. Po dodaniu alkoholowego kwasu solnego do alkoholowego roztworu tej zasady wytrąca się chlorowodorek 6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepiny, która topnieje w temperaturze 288—289°C. Obojętny szczawian, który otrzymuje się przez dodanie połowy równoważnikowej ilości kwasu szczawiowego do alkoholowego roztworu zasady, rozkłada się w temperaturze 252—254°C.

Przykład II. 30 g dwufenyldwualdehydu (2, 2') ogrzewa się w ciągu 3½ godziny pod chłodnicą zwrotną z 6,45 g formamidu i 20 g 99%-owego kwasu mrówkowego. Otrzymuje się w postaci krystalicznego osadu surową 6-formylo-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepinę, która po przekrystalizowaniu w etanolu posiada temperaturę topnienia 179—180°C. Surowy związek formylowy ogrzewa się do wrzenia w ciągu 24 godzin z 210 ml 5-n kwasu solnego pod chłodnicą zwrotną. Ciekłe składniki usuwa się łącznie pod próżnią w temperaturze 50°C, pozostałość traktuje 300 ml wody i daje nadmiar 30%-owego ługu sodowego, przy czym następuje wydzielenie oleju. Wykłóca się trzykrotnie z eterem, suszy nad węglanem potasowym i oddziela rozpuszczalnik. Otrzymuje się 15,5 g 6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepiny w postaci lepkiego brunatnego oleju, który wrze w temperaturze 113—115°C/0,03mm.

Przykład III. Do 1 g wstępnie uwodornionego tlenku platynowego w 100 ml alkoholu dodaje się 52,5 g dwufenyldwualdehydu (2, 2').

Zadaje się 500 ml alkoholu zawierającego 4,26 g amoniaku, przy czym przy słabym samogrzewaniu zachodzi całkowite rozpuszczenie dwualdehydu. Wykłóca się w atmosferze wodoru w temperaturze pokojowej aż do zakończenia uwodornienia, co wymaga około 26 godzin. Katalizator odsącza się, przesącz odparowuje i destyluje pozostałość pod wysoką próżnią. Otrzymuje się 45 g 6,7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepiny pod postacią bezbarwnego, lepkiego oleju, o temperaturze wrzenia 112—114°C/0,03 mm.

Przykład IV. 10,5 g dwufenyldwualdehydu (2, 2') i 4 g n-butyloaminy chłodząc zadaje się 16 g 70%-owego kwasu mrówkowego. Następnie roztwór reakcyjny utrzymuje się w temperaturze 80—140°C aż do ukończenia wydzielania dwutlenku węgla. Po upływie około 80 minut ustaje wydzielanie się gazu, wtedy roztwór ochładza się, zadaje 100 ml wody, ekstrahuje 50 ml eteru i fazę wodną przez dodanie stężonego ługu sodowego doprowadza do wartości pH 10. Wydzielający się olej wyciąga się przez dwukrotne wykłócenie z 80 ml eteru. Połączone roztwory eterowe suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym, sączy i uwalnia od rozpuszczalnika, otrzymuje się przy tym 6-n-butylo-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepinę pod postacią słabo zielonkawego, lepkiego oleju. Olej ten zadaje się 40 ml alkoholu i otrzymany roztwór traktuje się 5 ml 60%-owego kwasu bromowodorowego. Wytrąca się 15 g bromowodoru 6-n-butylo-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepiny; temperatura rozkładu 168—170°C. Po krystalizacji w alkoholu sól topnieje z rozkładem w temperaturze 172—173°C.

Przykład V. Roztwór 10,5 g dwufenyldwualdehydu (2, 2') i 3,65 g n-butyloaminy w 100 ml alkoholu wytrząsa się w obecności 360 mg tlenku platynowego w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru aż do ukończenia uwodornienia. Katalizator odsącza się i przesącz zagęszcza na łaźni wodnej. Pozostałość w postaci oleju dostarcza po rozpuszczeniu w 40 ml alkoholu z dodatkiem 5 ml 60%-owego kwasu bromowodorowego, 10,5 g bromowodoru 6-n-butylo-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepiny pod postacią bezbarwnych kryształów. Przez stężenie ługu macierzystego można wydzielić dalsze 4,4 g produktu. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu w alkoholu otrzymany związek topnieje w temperaturze 172—173°C z rozkładem.

Przykład VI. Sporządzoną w trakcie chłó-

dzienia zawieszinę 21 g dwufenyldwualdehydu (2, 2'), 6,2 g alliloaminy i 30 g 75%-owego kwasu mrówkowego ogrzewa się w temperaturze 60—120°C aż do zakończenia wydzielania się dwutlenku węgla. Ochłodzony roztwór reakcyjny zadaje się 200 ml wody i ekstrahuje 50 ml benzenu. Kwaśną fazę wodną doprowadza się przez dodatek stężonego ługu sodowego do reakcji alkalicznej wobec fenoloftaleiny i wydzieloną oleistą zasadę wyciąga się za pomocą dwukrotnej ekstrakcji 100 ml benzenu. Połączone wyciągi benzenowe suszy się nad węglanem potasowym, przesącza i odparowuje. Surową pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym otrzymuje się 18,2 g 6-allilo-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzol[c, e]azepiny pod postacią prawie bezbarwnego oleju, o temperaturze wrzenia 114—116°C/0,03 mm. Chlorowodorek powstaje przez dodanie etanolowego roztworu kwasu solnego do alkoholowego roztworu zasady. Krystalizuje on w postaci bezbarwnych igieł, o temperaturze topnienia 213—214°C. Przez dodanie 85%-owego kwasu fosforowego do alkoholowego roztworu zasady otrzymuje się fosforan, o temperaturze topnienia 210—212°C.

Przykład VII. 10,5 g dwufenyldwualdehydu-(2, 2') stapia się z 4,7 g alliloamidu kwasu mrówkowego, (który otrzymuje się z estru etylowego kwasu mrówkowego i alliloaminy; temperatura wrzenia 101—103°C/13 mm) i po dodaniu 11,5 g 99%-owego kwasu mrówkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną aż do ustania wydzielania się dwutlenku węgla. Po upływie około 24 godzin wydzielanie się gazu ustaje, wtedy mieszaninę reakcyjną uwalnia się od składników lotnych w temperaturze 50°C pod próżnią, pozostałość zadaje się 100 ml wody i oczyszcza przez trzykrotne wyklócenie z eterem. Roztwór wodny zadaje się nadmiarem 30%-owego ługu sodowego, przy czym zachodzi wydzielenie oleju. Wytrząsa się 3 razy eterem, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się 9,6 g 6-allilo-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzol[c, e]azepiny, którą jak opisano w przykładzie VI traktuje się kwasem fosforowym, przy czym otrzymuje się 12 g fosforanu, o temperaturze topnienia 210—211°C.

Przykład VIII. 7,5 g dwufenyldwualdehydu(2, 2'), 4,8 g aniliny i 15 g 70%-owego kwasu mrówkowego ogrzewa się do zakończenia wydzielania się dwutlenku węgla w temperaturze 80—150°C. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej, podobną do gumy pozostałość roz-

puszcza się w 80 ml benzenu i roztwór ten przemywa 2 razy 60 ml 2-n ługu sodowego i wodą. Roztwór benzenowy suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym, przesącza i przesącz odparowuje na łaźni wodnej. Oleistą pozostałość ogrzewa się z 50 ml wysokowrzącego eteru naftowego i otrzymany roztwór dekantuje z nad nierozpuszczalnego materiału. Po ochłodzeniu wydziela się z zagęszczonego roztworu w eterze naftowym 6 g bezbarwnych kryształów, o temperaturze topnienia 82—84°C. Dalszą część można uzyskać z ponownie zagęszczonego ługu macierzystego. Po przekryształizowaniu w wysokowrzącym eterze naftowym otrzymana 6-fenilo-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzol[c, e]azepina topnieje w temperaturze 85,5—86,5°C. Przy dodaniu zasady do alkoholowego kwasu bromowodorowego wytrąca się odpowiedni bromowodorek, który posiada temperaturę topnienia 230—232°C.

Przykład IX. Roztwór 10,5 g dwufenyldwualdehydu-(2, 2') i 4,7 g aniliny w 200 ml alkoholu wytrząsa się w obecności 400 mg tlenku platynowego, w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru aż do zakończenia pochłaniania wodoru. W ciągu 26 godzin zostaje pochłonięte około 2,4 litra wodoru. Następnie odsącza się katalizator i odparowuje przesącz. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 50 ml gorącego, wysokowrzącego eteru naftowego. Po ochłodzeniu krystalizuje jako produkt uboczny 2,2'-dwu(hydroksymetylo)- dwufenyl, o temperaturze topnienia 112—113°C, który odsącza się, odparowuje rozpuszczalnik i rozpuszcza pozostałość w 10 ml benzenu. Roztwór benzenowy przesącza się przez kolumnę wypełnioną 200 g obojętnego tlenku glinowego o III stopniu aktywności. Kolumnę eluuje się za pomocą eteru naftowego i mieszaniny eteru naftowego z benzenem w stosunku 1:1, połączone eluaty zagęszcza się, po czym przy ochłodzeniu zachodzi krystalizacja. Osad osącza się i przekryształizowuje w wysokowrzącym eterze naftowym. Otrzymuje się 6-fenilo-6,7-dwuhydro-5H-dwubenzol[c, e]azepinę, o temperaturze topnienia 85,5—86,5°C. Zasada daje z alkoholowym kwasem bromowodorowym bromowodorek, o temperaturze topnienia 230—232°C.

Przykład X. 5,25 g dwufenyldwualdehydu-(2,2'), 2,9 g benzyloaminy i 10 g 99%-owego kwasu mrówkowego ogrzewa się w temperaturze 80—130°C aż do zakończenia wydzielania dwutlenku węgla. Skoro po upływie około 60 minut ustanie wydzielanie się gazu, roztwór reakcyjny chłodzi się i dodaje stężonego ługu

sodowego aż do reakcji alkalicznej. Wydzielony oleisty produkt rozpuszcza się w eterze, roztwór eterowy przemywa małą ilością wody i suszy nad bezwodnym węglanem potasowym. Po przesączeniu i odparowaniu przesącza na łaźni wodnej pozostaje zielonkawo zabarwiony olej, który rozpuszcza się w 20 ml alkoholu i przez dodanie 10 ml 25%-owego alkoholowego roztworu kwasu solnego strąca się jako chlorowodorek. Otrzymuje się 5,9 g bezbarwnych kryształów, o temperaturze topnienia 198–200°C. Przez zagęszczenie ługu macierzystego można otrzymać dalsze 0,8 g soli. Po przekrystalizowaniu w alkoholu chlorowodorek 6-benzyl-6,7-dwuhydro-5H-dwubenzoc[e]japiny topnieje w temperaturze 201–202°C.

Przykład XI. Roztwór 5,25 g dwufenlodwualdehydu-(2, 2') i 2,7 g benzyloaminy w 50 ml alkoholu wytrząsa się w obecności 200 mg tlenku platynowego w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru aż do zakończenia pochłaniania gazu. W ciągu 2½ godziny zostaje pochłonięte około 1,2 litra wodoru. Katalizator odsącza się i odparowuje. Pozostały olej rozpuszcza się w 20 ml alkoholu i przez dodanie 10 ml 25%-owego alkoholowego roztworu kwasu solnego strąca jako chlorowodorek. Otrzymuje się 6,2 g bezbarwnych igieł, o temperaturze topnienia 198–200°C. Przez zagęszczenie ługu macierzystego można otrzymać dalsze 1,2 g substancji, o takiej samej temperaturze topnienia. Chlorowodorek 6-benzyl-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzoc[e]japiny topnieje po krystalizacji w alkoholu w temperaturze 201–202°C.

Przykład XII. 5,25 g dwufenloaldehydu-(2,2'), 1,73 g β-aminoetanolu i 10 g 99%-owego kwasu mrówkowego ogrzewa się w temperaturze 100–130° aż do zakończenia wydzielania się dwutlenku węgla. Po upływie około 60 minut ustaje wydzielanie się gazu, po czym pozostawia się roztwór reakcyjny do ochłodzenia i zadaje 80 ml wody. Przez ekstrakcję eterem usuwa się nieznaczne ilości składników obojętnych. Roztwór wodny alkalizuje się przez dodatek stężonego ługu sodowego i wydzieloną przy tym oleistą zasadę rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym, przesącza i przesącz zagęszcza na łaźni wodnej. Otrzymany zielonkawo zabarwiony, lepki olej rozpuszcza się w 20 ml alkoholu, traktuje roztworem 3 g kwasu fosforowego w 10 ml alkoholu i utrzymuje ściśle 15 minut w temperaturze 70°C, przy czym zachodzi krystalizacja. Po ochłodzeniu wykryształizowaną sól odsącza się. Otrzymuje się 7,6

g fosforanu 6-(β-hydroksyetylo)-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzoc[e]japiny pod postacią krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 183–184°C. Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu alkoholu fosforan topnieje w temperaturze 185–186°C.

Przykład XIII. Roztwór 5,25 g dwufenlodwualdehydu-(2, 2') i 1,53 g β-aminoetanolu wytrząsa się w obecności 200 mg tlenku platynowego w atmosferze wodoru w temperaturze pokojowej aż do zakończenia wydzielania się gazu. W ciągu 3 godzin około 1,8 litra wodoru zostaje pochłonięte. Katalizator odsącza się i przesącz zagęszcza. Pozostały olej dostarcza po rozpuszczeniu w 20 ml alkoholu i dodaniu roztworu 3 g 85%-owego kwasu fosforowego w 10 ml alkoholu 7,7 g bezbarwnych kryształów, o temperaturze topnienia 182–183°C. Po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu alkoholu otrzymuje się fosforan 6-(β-hydroksyetylo)-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzoc[e]japiny, o temperaturze topnienia 185–186°C.

Przykład XIV. 5,25 g dwufenlodwualdehydu-(2, 2'), 3,2 g dwuetyloaminoetyloaminy i 15 g 99%-owego kwasu mrówkowego ogrzewa się w temperaturze 80–130°C aż do zakończenia wydzielania dwutlenku węgla. Po upływie 1 godziny roztwór reakcyjny ochładza się i traktuje 100 ml wody. Obecne składniki obojętne usuwa się przez ekstrakcję eterem. Wodny, kwaśny roztwór alkalizuje się przez dodanie stężonego ługu sodowego i wytrąconą oleistą zasadę rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym, przesącza i zagęszcza. Otrzymuje się 6-(β-dwuetyloaminoetylo)-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzoc[e]japinę w postaci zielonkawo zabarwionego oleju. Olej rozpuszcza się w 20 ml alkoholu i traktuje roztworem 6 g 85%-owego kwasu fosforowego w 15 ml alkoholu, przy czym wytrąca się zasada w postaci kwaśnego fosforanu. Po przekrystalizowaniu w mieszaninie wody i acetonu kwaśny fosforan topnieje w temperaturze 238–239°C.

Przykład XV. Roztwór 5,25 g dwufenlodwualdehydu-(2, 2') i 2,9 g 2-dwuetyloaminoetyloaminy w 50 ml alkoholu wytrząsa się w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru w obecności 200 mg tlenku platynowego aż do zakończenia wydzielania się gazu. W ciągu 2 godzin około 1,5 litrów wodoru zostaje pochłoniętych. Katalizator odsącza się i przesącz zagęszcza. Pozostały olej rozpuszcza się w 30 ml alkoholu i traktuje roztworem 6 g 85%-owego kwasu fosforowego w 50 ml alko-

holu. Otrzymuje się 11,7 g kwaśnego fosforanu 6-(β -dwuetyloaminoetylo)-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepiny, o temperaturze topnienia 237—238°C. Po przekrystalizowaniu w mieszaninie wody i acetonu produkt topnieje w temperaturze 238—239°C.

Przykład XVI. 5,25 g dwufenylodwualdehydu-(2, 2'), 2,7 g cykloheksyloaminy i 10 g 99%-owego kwasu mrówkowego ogrzewa się w temperaturze 120—140°C aż do zakończenia wydzielania się dwutlenku węgla. Ochłodzony roztwór zadaje się łącznie 100 ml wody, uwalnia od składników obojętnych za pomocą ekstrakcji eterem i alkalizuje fazę wodną przez dodanie stężonego ługu sodowego. Wydzieloną przy tym oleistą zasadę rozpuszcza się w eterze, roztwór eterowy suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, sączy i zagęszcza. Otrzymuje się 6-cykloheksylo-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepinę w postaci żółtawo zabarwionego oleju. Z alkoholowego roztworu tej zasady wydziela się przez dodanie alkoholowego kwasu bromowodorowego bromowoderek, o temperaturze topnienia 262—263°C.

Przykład XVII. Roztwór 5,25 g dwufenylodwualdehydu-(2, 2') i 2,5 g cykloheksyloaminy w 50 ml alkoholu wytrząsa się w atmosferze wodoru w obecności 200 mg tlenku platynowego w temperaturze pokojowej aż do zakończenia wydzielania się dwutlenku węgla. W ciągu 18 godzin pochłania się około 1,2 litra wodoru. Katalizator odsącza się i odparowuje przesącz. Pozostałość rozpuszcza się w 40 ml rozcieńczonego kwasu solnego, ekstrahuje eterem i wodną kwaśną fazę alkalizuje przez dodanie stężonego ługu sodowego. Wydzielony przy tym olej rozpuszcza się w eterze, roztwór eterowy suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, odsącza i zagęszcza. Pozostałą w postaci zielonkawego oleju 6-cykloheksylo-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepinę rozpuszcza się w alkoholu i traktuje alkoholowym kwasem bromowodorowym, przy czym wytrąca się bromowoderek, o temperaturze topnienia 262—263°C. Przykład XVIII. Roztwór 2,3 g sodu w 160 ml absolutnego alkoholu traktuje się 19,5 g 6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepiny w 20 ml absolutnego alkoholu, po czym wkrapla się w ciągu 40 minut roztwór 12,1 g świeżo destylowanego bromku allilowego w 20 ml absolutnego alkoholu. Roztwór reakcyjny miesza się ściśle w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej, następnie odsącza wydzielony bromek sodowy i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość, o kry-

stalicznych składnikach, traktuje się 150 ml wody i powstałą emulsję ekstrahuje dwukrotnie 100 ml benzenu. Połączone wyciągi benzenowe przemycza się 50 ml wody, suszy nad bezwodnym węglanem potasowym, odsącza i usuwa rozpuszczalnik. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 20 ml alkoholu i traktuje się 30 g 25%-owego etanolowego roztworu kwasu solnego, po czym wytrąca się na zimno bezbarwna, krystaliczna papka. Przez przesączenie i wysuszenie pozostałości otrzymuje się 23 g chlorowodoru 6-allilo-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepiny, który topnieje po krystalizacji w alkoholu, w temperaturze 213—214°C.

20 g tego chlorowodoru rozpuszcza się w 100 ml wody, traktuje 25 ml 4-n ługu sodowego i wytrąconą zasadę rozpuszcza w 100 ml benzenu. Roztwór benzenowy suszy się nad węglanem potasowym i odparowuje. Otrzymuje się przy tym jako pozostałość 17 g bezbarwnego oleju, który wrze w wysokiej próżni w temperaturze 124—126°C/0,08 mm. Odpowiedni fosforan topnieje w temperaturze 210—212°C.

Przykład XIX. Roztwór 10,5 g dwufenylodwualdehydu-(2, 2'), 7 g 30%-owego roztworu wodnego metyloaminy i 20 g 99%-owego kwasu mrówkowego ogrzewa się w temperaturze 80—130°C aż do zakończenia wydzielania dwutlenku węgla, następnie ochładza się, zadaje 120 ml wody i ekstrahuje 50 ml eteru. Fazę wodną doprowadza się do wartości pH = 10 przez dodanie stężonego ługu sodowego i wydzielony olej ekstrahuje dwukrotnie 50 ml eteru. Połączone roztwory eterowy suszy się nad bezwodnym węglanem sodowym, sączy i uwalnia od rozpuszczalnika. Destylacja pozostałości dostarcza 9,2 g 6-metylo-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzo[c, e]azepiny w postaci praktycznie bezbarwnego, lepkiego oleju, o temperaturze wrzenia 125—127°C. Po dodaniu alkoholowego kwasu solnego do alkoholowego roztworu zasady wytrąca się chlorowoderek, który topnieje w temperaturze 226—227°C. Analogicznie otrzymuje się z alkoholowym kwasem bromowodorowym bromowoderek, o temperaturze topnienia 223—223,5°C.

Przykład XX. Mieszaninę 10,5 g dwufenylodwualdehydu-(2, 2') i 20 g 90%-owego kwasu mrówkowego traktuje się chłodząc 7,3 g dwuetyloaminopropyloaminy. Następnie roztwór reakcyjny ogrzewa się w temperaturze 70—130°C aż do zakończenia wydzielania dwutlenku węgla. Po upływie około 40 minut ustaje wydzielanie się gazu, po czym roztwór ochładza się, zadaje 100 ml wody, ekstrahuje 50 ml eteru

i fazę wodną przez dodanie stężonego ługu sodowego doprowadza do wartości $\text{pH} = 10$. Wydzielający się olej ekstrahuje się dwukrotnie 60 ml eteru. Połączone roztwory eterowe suszy się nad bezwodnym węglanem potasowym, sączy i uwalnia od rozpuszczalnika, przy czym otrzymuje się 6-(γ -dwuetyloaminopropyl)-6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzoc, ejazepinę w postaci zielonkavo zabarwionego lepkiego oleju. Olej ten rozpuszcza się w 60 ml metanolu i otrzymany roztwór traktuje 6 g 85%-owego kwasu fosforowego. Wytrąca się 19,8 g kwaśnego fosforanu o temperaturze topnienia 220—222°C. Po krystalizacji w wodnym roztworze metanolu sól topnieje z rozkładem w temperaturze 223—225°C.

Zastrzeżenia patentowe

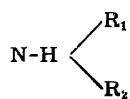
1. Sposób wytwarzania związków dwubenzazepinowych o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub ewentualnie podstawioną resztę węglowodorową o prostym, lub rozgałęzionym łańcuchu, nasyconą lub nienasyconą, alifatyczną, alicykliczną, aromatyczną lub aralifatyczną, znamieny tym, że związek azotowy o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 posiada wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza atom wodoru, lub resztę formylową, podaje się reakcji z dwufenyldwualdehydem-(2, 2') i utworzony produkt reakcji redukuje się, a z produktu reakcji ze związkiem o wzorze 1, zawierającym grupę formylową, grupę formylową odszczepia się, ewentualnie obecną wolną grupę iminową podstawia się ewentualnie przy atomie azotu, wyżej wymienioną resztą węglowodorową, a uzyskany związek dwubenzazepinowy o wzorze 2 przeprowadza się ewentualnie w sól.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że stosuje się redukcję katalityczną.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że stosuje się redukcję przez traktowanie

kwasem mrówkowym w temperaturze 40—140°C.

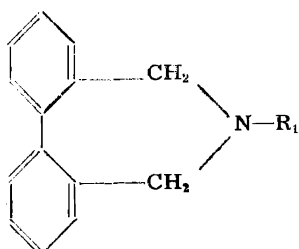
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że dwufenyldwualdehyd-(2, 2') wprowadza się w reakcję z amoniakiem, utworzony produkt cyklizacji redukuje, po czym traktuje środkiem alkilującym celem wprowadzenia w położenie 6 niższych podstawników alkilowych nasyconych, lub nienasyconych.
5. Sposób według zastrz. 4, znamieny tym, że jako środek alkilujący stosuje się haloidek allilu.
6. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że dwufenyldwualdehyd-(2, 2') wprowadza się w reakcję z pierwszorzędową aminą, a utworzony produkt reakcji poddaje się redukcji.
7. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że jako aminę pierwszorzędową stosuje się alliloaminę.
8. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że dwufenyldwualdehyd-(2, 2') wprowadza się w reakcję z formamidem, wytworzony produkt poddaje się redukcji, po czym grupę N-formylową zmydla się i powstaje 6, 7-dwuhydro-5H-dwubenzoc, ejazepinę przez traktowanie środkiem alkilującym podstawia się w położenie 6 przez niższą alifatyczną nasyconą lub nienasyconą resztę węglowodorową.
9. Sposób według zastrz. 8, znamieny tym, że jako środek alkilujący stosuje się haloidek allilu.
10. Sposób według zastrz. 1, 4, 5, 8 i 9, znamieny tym, że alkilowanie prowadzi się w rozpuszczalniku zawierającym grupę hydroksylową.

F. Hoffmann — La Roche & Co
Aktiengesellschaft

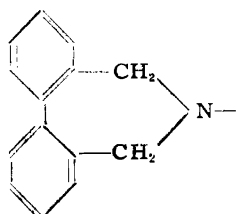
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



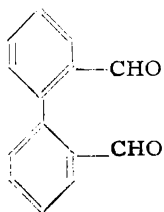
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4