



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202333

(11) (B₁)

(61)
(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 06 10 78
(21) (PV 6509-78)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 337/12
A 61 K 31/38

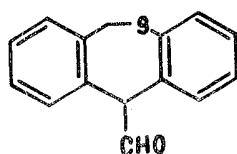
(40) Zveřejněno 30 04 80
(45) Vydáno 30 04 82

(75)
Autor vynálezu

RAJŠNER MIROSLAV ing., CSc.
a PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

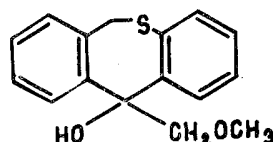
(54) Způsob přípravy nového 6,11-dihydrodibenzo
/b,e/-thiepin-11-karbaldehydu a jeho oximu

Vynález se týká způsobu přípravy nového
6,11-dihydrodibenzo/b,e/-thiepin-11-karbaldehy-
du vzorce I



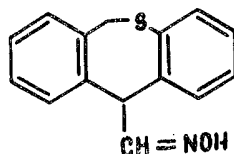
(I)

metyleteru /C. S. Marvel a P. K. Porter, Org.
Synth., Coll. Vol. 1, 377, 1932/. Získaný terciární
alkohol vzorce III,



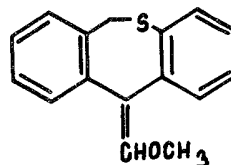
(III)

a jeho oximu vzorce II



(II)

který je olejovitý, se dehydratuje na enoleter
vzorce IV,



(IV)

Látky vzorců I a II jsou výhodnými mezi-
produkty výroby farmakodynamicky účinných
látek, zvláště psychotropních, kardiovaskulárně
aktivních a protizánětlivých léčiv.

Podle vynálezu se látky vzorců I a II připravují
tak, že se dibenzo(b,e)-thiepin-11 (6H)-on známa
látka, viz M. Rajšner a M. Protiva, Česk. Farm.
11, 404, 1962) nejprve přivádí k reakci s Grig-
nardovým činidlem, připraveným z chlormetyl-

ten se dále kyselé hydrolyzuje a získaný aldehyd
vzorce I se popřípadě dále zpracovává reakcí
s hydroxylaminem na oxim vzorce II.

Příprava Grignardova činidla, tj. reakce di-
benzo(b,e)-thiepin-11 (6H)-onu s metoxymetyl-
magnesiumchloridem se účelně provádí v tetra-
hydrofuranu při teplotě -5 až -10 °C, následující
dehydratace vzniklého terciárního alkoholu vzor-

ce III na enoleter vzorce IV se pak provádí termicky destilací při teplotě 190 až 210 °C ve vakuu, popřípadě zahříváním s 98 % kyselinou mravenčí na teplotu 75 až 90 °C.

V dalším stupni se kyselá hydrolyza enoleteru vzorce IV na aldehyd vzorce I provádí nejlépe zahříváním s 5 až 20 % kyselinou sírovou, s výhodou za přítomnosti kyseliny mravenčí, na teplotu varu reakční směsi.

V posledním stupni, je-li to žádoucí, se aldehyd vzorce I konvertuje na oxim vzorce II působením hydrochloridu hydroxylaminu za přítomnosti natriumhydrogenkarbonátu, v etanolu, při teplotě varu reakční směsi.

Další podrobnosti provedení přípravy látek vzorců I a II podle tohoto vynálezu jsou uvedeny v příkladech provedení, které jsou ovšem jen ilustrací možností vynálezu, aniž by bylo jejich účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

Příklad 1

11-Metoxymetyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-ol

Ke směsi 19,2 g hořčíku a 40 ml absolutního tetrahydrofuranu se přidá 1,0 g chloridu rtuťnatého a směs se ponechá 5 minut v klidu. Potom se ochladí na -5 až -10 °C a za míchání se během 1 hodiny přikape roztok 60 ml čerstvě předestilovaného chlormetylmetyleru v dalších 60 ml tetrahydrofuranu. Za stálého chlazení se směs míchá ještě další 1 hodinu. Potom se během 15 minut za stálého udržování uvedené teploty za míchání přikape roztok 90,4 g dibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu ve 200 ml tetrahydrofuranu. Další 1 hodinu se míchá za chlazení a potom se směs ponechá přes noc při teplotě místnosti v klidu. Druhý den se rozloží nalitím do roztoku 80 g chloridu amonného v 600 ml vody a extrahuje se eterem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se s uhlím a filtrát se odpaří. Zbytky rozpouštědel se odstraní ve vakuu při teplotě lázně do 40 °C. Získá se 101,8 g (94 %) produktu vzorce III ve formě žlutohnědého viskózního oleje. Jeho identita se snadno zjistí pomocí infračerveného a NMR spektra. Látka je dostatečně čistá pro další zpracování.

Příklad 2

11-Metoxymetylen-6H-dibenzo(b,e)thiepin

Produkt získaný podle příkladu 1, tj. terciární alkohol vzorce III, se zahřívá v destilační aparatuře ve vakuu na lázni o teplotě, která se zvolna vystupňuje až na 200 °C. Dochází k rozkladu a destiluje produkt s t. v. 184 °C/133 Pa, který tuhne na nekrystalující sklovitou látku. Tato se přečistí rozpuštěním v benzenu a chromatografií

přes sloupec kysličníku hlinitého aktivity II. Benzenem se eluuje produkt, který má podle analýzy předpokladné složení eteru vzorce IV, tj. $C_{15}H_{14}OS$ a podle IČ i NMR spektra jde o směs obou geometrických izomerů látky IV. Tato směs je vhodná k převádění na aldehyd vzorce I kyselou hydrolyzou.

Příklad 3

6,11-Dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-karbaldehyd

Směs 250 g surového 11-metoxymetyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)-thiepin-11-olu a 720 ml 98 % kyseliny mravenčí se za míchání zahřívá 20 minut na 75 až 90 °C. Potom se přidá 100 ml zředěné kyseliny sírové (10 ml kyseliny sírové a 90 ml vody) a směs se vaří 15 minut pod zpětným chladičem. Po ochlazení se nalije do 2 kg směsi ledu a vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Krystalizací zbytku ze směsi 200 ml benzenu a 190 ml petroleteru se získá 61,9 g krystalického produktu s t. t. 98 až 101 °C (zbytek taje do 106 °C). Matečný louh se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se předestiluje (t. v. 198 až 202 °C/133 Pa) a destilát se krystaluje ze směsi 50 ml benzenu a 50 ml petroleteru. Získá se dalších 43,7 g krystalického produktu se stejnou teplotou tání, jako má I. produkt. Celkem se tedy získá 105,6 g (48 %) prakticky čistého žádaného aldehydu vzorce I. Analytický vzorek se získá rekrystalizací z benzenu t. t. 100,5 až 102 °C (zbytek do 110 °C). Analýza odpovídá předpokládanému složení $C_{15}H_{12}OS$ a identita látky se zjistí pomocí IČ a NMR spektra.

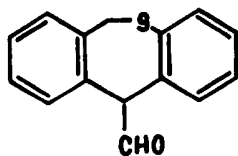
Příklad 4

11-Hydroximinometyl-6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin

Směs 12 g předešlého aldehydu vzorce I, 5,0 g hydrochloridu hydroxylaminu, 6 g natriumhydrogenkarbonátu a 100 ml etanolu se vaří 1,5 hodiny pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se filtrací odstraní nerozpustné anorganické podíly a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozloží vodou a extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří. Zbytek se zahřeje s 30 ml etanolu. Po ochlazení se získá 5,3 g I. produktu s t. t. 153 až 157 °C. Odpařením matečného louhu ve vakuu a krystalizací zbytku z 10 ml benzenu se získá 1,6 g II. produktu s t. t. 152 až 156 °C. Celkový výtěžek je tedy 6,9 g (54 %). Krystalizací vzorku z etanolu se získá analytický vzorek oximu II s t. t. 150 až 152 °C. Analýza potvrzuje složení $C_{15}H_{13}NOS$ a identita je dále potvrzena IČ a NMR spektrem.

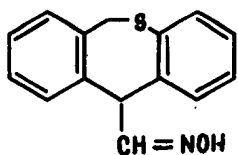
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nového 6,11-dihydrodibenzo (b,e)thiepin-11-karbaldehydu vzorce I



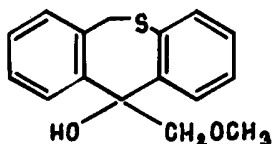
(I)

a jeho oximu vzorce II



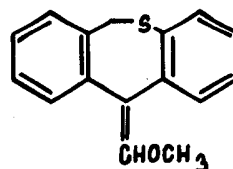
(II),

vyznačující se tím, že se dibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-on přivádí k reakci s Grignardovým činidlem, připraveným z chlormetylmetyléteru, získaný terciární alkohol vzorce III



(III)

se dehydruje na enoleter vzorce IV



(IV),

- který se kysele hydrolyzuje a získaný aldehyd vzorce I se popřípadě dále zpracovává reakcí s hydroxylaminem na oxim vzorce II.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce dibenzo(b,e)thiepin-11(6H)-onu s metoxymetylmagnesiumchloridem provádí v tetrahydrofuranu při teplotě -5 až -10 °C.
 3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se dehydratace terciárního alkoholu vzorce III na enoleter vzorce IV provádí termicky destilací při teplotě 190 až 210 °C ve vakuu.
 4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se dehydratace terciárního alkoholu vzorce III na enoleter vzorce IV provádí zahříváním s 98 % kyselinou mravenčí na teplotu 75 až 90 °C.
 5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se hydrolýza enoleteru vzorce IV na aldehyd vzorce I provádí zahříváním s 5 až 20 % kyselinou sírovou, s výhodou za přítomnosti kyseliny mravenčí, na teplotu varu reakční směsi.
 6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se konverze aldehydu vzorce I na oxim vzorce II provádí působením hydrochloridu hydroxylaminu za přítomnosti natriumhydrogenkarbonátu, v etanolu, při teplotě varu reakční směsi.