



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 223/22

19

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



12 **PATENTSCHRIFT** A5

11

**633 271**

21 Gesuchsnummer: 4134/78

73 Inhaber:  
CIBA-GEIGY AG, Basel

22 Anmeldungsdatum: 18.04.1978

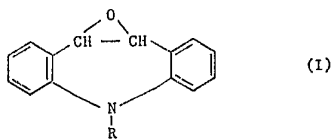
24 Patent erteilt: 30.11.1982

45 Patentschrift  
veröffentlicht: 30.11.1982

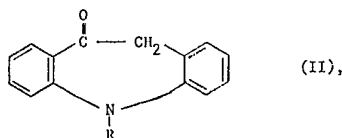
72 Erfinder:  
Dr. Roland Heckendorn, Arlesheim  
Dr. Janos Zergényi, Seltisberg  
Dr. Enrico Ménard, Binningen

54 **Verfahren zur Umlagerung von 10,11-Epoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)azepinen in 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)azepine.**

57 10,11-Epoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepinen der Formel



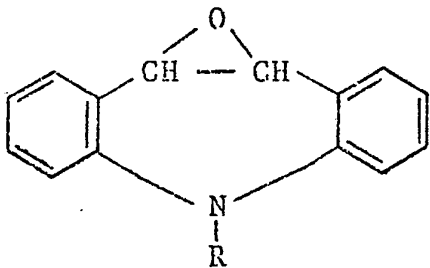
worin R die Gruppe der Formel -CN oder -CONH<sub>2</sub> bedeutet, werden in 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine der Formel



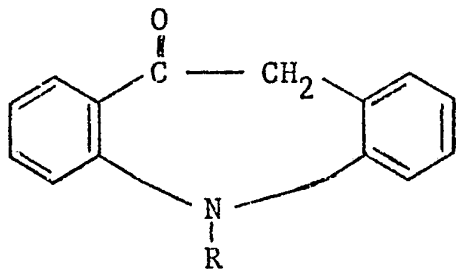
worin R die angegebene Bedeutung hat, umgelagert, wobei man die Umlagerung mittels eines Bromids oder Jodids des Lithiums, Magnesiums oder Calciums in einem geeigneten Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von 20 - 120, vorzugsweise von 40 - 80° durchführt.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Umlagerung von 10,11-Epoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepinen der Formel



worin R die Gruppe der Formel -CN oder -CONH<sub>2</sub> bedeutet, in 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine der Formel



worin R die angegebene Bedeutung hat, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umlagerung mittels eines Bromids oder Jodids des Lithiums, Magnesiums oder Calciums durchführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Salze in trockener Form oder in Form ihrer Verbindungen mit Wasser oder organischen Substanzen verwendet.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Salz ein Jodid verwendet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umlagerung in einem Lösungsmittel durchführt.

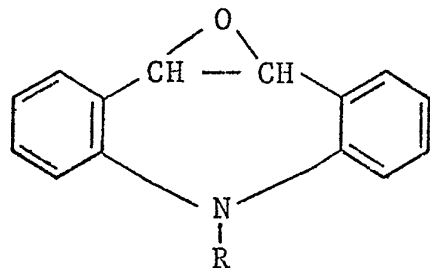
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel einen gegebenenfalls halogen-substituierten Kohlenwasserstoff aliphatischen oder aromatischen Charakters verwendet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4-5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Löslichkeit der Salze durch Zusatz eines weiteren Lösungsmittels erhöht.

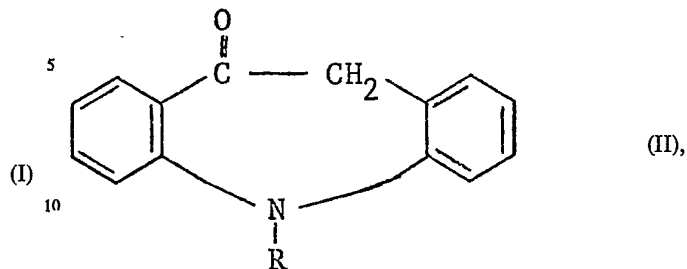
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als weiteres Lösungsmittel ein solches polaren Charakters verwendet.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umlagerung in einem Temperaturbereich von 20-120°, vorzugsweise von 40-80° durchführt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Umlagerung von 10,11-Epoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepinen der Formel



worin R die Gruppe der Formel -CN oder -CONH<sub>2</sub> bedeutet, in 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine der Formel



worin R die angegebene Bedeutung hat.

15 Aus J. Amer. Chem. Soc. 90, 4193 (1968) ist die durch Lithiumsalze katalysierte Umlagerung von Epoxiden zu Carbonylverbindungen bekannt. So wird z.B. Cyclohexenoxid oder dessen 1-Methyl- oder 1,2-Dimethylderivat mittels Lithiumbromid in Benzol in Gegenwart von Tri-n-butylphosphin-oxid unter Ringverengung zu Aldehyden oder Methylketonen umgelagert, die sich vom Cyclopentan ableiten. Es wird dort ferner mitgeteilt, dass 1-Methyl-cyclohexenoxid in Benzol in Gegenwart von Lithiumperchlorat bei 80° in 80%iger Ausbeute zum 2-Methylcyclohexanon umgelagert wird, während unter gleichen Bedingungen aus 1,2-Dimethyl-cyclohexenoxid das 2,2-Dimethylcyclohexanon mit 10% Ausbeute erhalten wird.

In J. Amer. Chem. Soc. 93, 1693-1700 (1971) wird ferner die Umwandlung von Cycloheptenoxid in Gegenwart von Lithiumbromid und Hexamethylphosphorsäuretriamid in Benzol bei 80° beschrieben, wobei Cycloheptanon mit 26% Ausbeute erhalten wird. Bei Verwendung von Lithiumperchlorat wird Cycloheptanon mit 17% Ausbeute erhalten. Gemäss J. Org. Chem. 34, 2355-58 (1969) wird exo-Bicyclo[4,2,0]-octen-7-oxid unter der Einwirkung von Lithiumjodid unter Ringverengung in den Bicyclo[4,1,0]heptan-1-7-carboxaldehyd umgelagert.

Aus Acta Chemica Scandinavica 18, 1551-1552, (1964) ist die Isomerisierung aliphatischer Epoxide mittels eines Gemischs von Methyljodid und Natriumjodid in Dimethylformamid durch 4stündiges Rückflusskochen in quantitativer Ausbeute zu den entsprechenden Ketonen bekannt. In Chemical Communications 1968, 227-229 schliesslich ist die Isomerisierung von Epoxycyclohexan, in Dimethylsulfoxid gelöst, mittels Natriumjodid und n-Propyljodid zu Cyclohexanon in 90%iger Ausbeute beschrieben. Die analoge Anwendung dieser beiden Umsetzungen auf eine Verbindung der oben erläuterten Formel I, worin R die Gruppe -CONH<sub>2</sub> bedeutet, lieferte gemäss Dünnschichtchromatogramm unter Verwendung von Silicagel-Platten und Essigsäureäthylester als Laufmittel im ersten Fall ein Produkt, welches nur Spuren der Verbindung der Formel II enthielt, während im zweiten Fall keine entsprechende Verbindung nachweisbar war. Es wurde ferner festgestellt, dass die vorhin als bekannt angegebene Umlagerung von 1-Methyl-cyclohexenoxid in Benzol in Gegenwart von Lithiumperchlorat zum 2-Methylcyclohexanon bei analoger Anwendung auf eine Verbindung der oben erläuterten Formel I, worin R die Gruppe -CONH<sub>2</sub> bedeutet, ein Produkt ergab, welches aufgrund des Dünnschichtchromatogramms unter Verwendung von Silicagel-Platten und Essigsäureäthylester als Laufmittel nur Spuren einer entsprechenden Verbindung der Formel II enthielt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die Umlagerung von 10,11-Epoxy-10,11-dihydro-5H-dibenzazepinen der Formel I zu 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepinen der Formel II mittels eines Bromids oder Jodids des Lithium, Magnesiums oder Calciums durchgeführt werden kann, ohne dass ein Zusatz von Methyljodid oder n-Propyl-

jodid erforderlich ist. Bevorzugt werden hierzu die Jodide der genannten Metalle eingesetzt. Die genannten Salze entsprechen demnach den Formeln LiBr, LiJ, MgBr<sub>2</sub>, MgJ<sub>2</sub>, CaBr<sub>2</sub> und CaJ<sub>2</sub>.

Diese können in trockener Form oder als an sich bekannte Verbindungen mit Wasser (Hydrate) oder organischen Substanzen verwendet werden.

Als Hydrate werden beispielsweise genannt:

LiBr · H<sub>2</sub>O, LiBr · 2H<sub>2</sub>O, LiBr · 3H<sub>2</sub>O, LiJ · H<sub>2</sub>O, LiJ · 2H<sub>2</sub>O, LiJ · 3H<sub>2</sub>O, MgBr<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O, MgBr<sub>2</sub> · 10H<sub>2</sub>O, MgJ<sub>2</sub> · 8H<sub>2</sub>O, MgJ<sub>2</sub> · 10H<sub>2</sub>O, CaBr<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O, CaJ<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O, CaJ<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O.

Unter organischen Substanzen in vorstehendem Sinne werden verstanden:

Niedere Alkanole, nämlich niedere primäre, sekundäre oder tertiäre Alkanole, wie etwa Methanol, Äthanol, n-Propanol, n-Butanol, Isopropanol oder Trimethylcarbinol; niedere Dialkyläther wie Diäthyläther, ferner Dioxan, niedere Ketone, z.B. Aceton, Carbonsäureester, z.B. Ameisensäureäthylester, Essigsäuremethylester, Essigsäureäthylester, Essigsäureisobutylester oder Essigsäureisoamylester, Acetessigsäureäthylester, Malonsäurediäthylester, Orthoameisensäureäthylester oder Bernsteinsäurediäthylester, ferner Acetale wie Formaldehyddimethylacetal oder Acetaldehyddiäthylacetal.

Als Verbindungen der genannten Salze mit organischen Substanzen werden beispielsweise genannt:

LiBr · Methanol, LiBr · 4 Äthanol, LiBr · Dioxan, LiBr · 2 Aceton, LiJ · Methanol, LiJ · 4 Äthanol, LiJ · 4 n-Propanol, LiJ · 2 Dioxan, MgBr<sub>2</sub> · 6 Äthanol, MgBr<sub>2</sub> · 4 Isopropanol, MgBr<sub>2</sub> · 4 Trimethylcarbinol, MgBr<sub>2</sub> · 2 Diäthyläther, MgBr<sub>2</sub> · 2 Orthoameisensäureäthylester, MgBr<sub>2</sub> · Acetessigsäureäthylester · Diäthyläther, MgBr<sub>2</sub> · Malonsäurediäthylester · Diäthyläther, MgBr<sub>2</sub> · Bernsteinsäurediäthylester, MgBr<sub>2</sub> · 2 Dioxan, MgBr<sub>2</sub> · 2 Formaldehyddimethylacetal, MgJ<sub>2</sub> · 6 Methanol, MgJ<sub>2</sub> · 6 Isopropanol, MgJ<sub>2</sub> · 2 Diäthyläther, MgJ<sub>2</sub> · 6 Ameisensäureäthylester, MgJ<sub>2</sub> · 6 Essigsäuremethylester, MgJ<sub>2</sub> · 6 Essigsäureäthylester, MgJ<sub>2</sub> · Essigsäureisobutylester, MgJ<sub>2</sub> · Essigsäureisoamylester, MgJ<sub>2</sub> · Dioxan, MgJ<sub>2</sub> · Acetaldehyddiäthylacetal, CaBr<sub>2</sub> · 4 Methanol, CaBr<sub>2</sub> · 4 Äthanol, CaBr<sub>2</sub> · 3-n-Propanol, CaBr<sub>2</sub> · 3 n-Butanol, CaBr<sub>2</sub> · 2 Aceton, CaBr<sub>2</sub> · 2 Dioxan, CaBr<sub>2</sub> · Diäthyläther, CaJ<sub>2</sub> · 6 Methanol, CaJ<sub>2</sub> · 3 Aceton, CaJ<sub>2</sub> · 2 Dioxan, CaJ<sub>2</sub> · 2 Diäthyläther.

Als für das erfindungsgemäße Verfahren besonders geeignete Salze und deren Hydrate oder Verbindungen mit organischen Substanzen werden genannt:

LiBr, LiJ · 2H<sub>2</sub>O, MgJ<sub>2</sub> · Diäthylätherat, CaJ<sub>2</sub> · 4H<sub>2</sub>O.

Die erfindungsgemäße Umlagerung wird in der Regel in einem Lösungsmittel, z.B. in einem gegebenenfalls halogen-substituierten Kohlenwasserstoff aliphatischen oder aromatischen Charakters, wie in einem Halogen- wie Chlorniederalkan, z.B. Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Äthylchlorid oder Difluorchlormethan, vorzugsweise aber in Chloroform vorgenommen. Als Lösungsmittel aromatischen Charakters werden z.B. Benzol oder Chlorbenzol genannt. Es kann vorteilhaft sein, die Löslichkeit der genannten Salze in dem jeweils verwendeten Lösungsmittel durch Zusatz eines weiteren Lösungsmittels zu erhöhen. Als solche kommen vorzugsweise solche polaren Charakters in Betracht, etwa Tetrahydrofuran oder Dioxan oder ein Derivat eines Phosphorsäureamids, z.B. Hexamethylphosphorsäuretriamid. Die Menge des zugesetzten polaren Lösungsmittels variiert in Ab-

hängigkeit von derjenigen an eingesetztem Salz, wobei bis zu 1 Mol an weiterem Lösungsmittel pro Mol eingesetztem Salz verwendet werden kann.

Durch Aufarbeiten des Reaktionsgemischs in üblicher Weise erhält man das Umlagerungsprodukt in guter Ausbeute und vorzüglicher Reinheit.

Die Reaktionstemperatur liegt normalerweise in einem Bereich von 20-120°, vorzugsweise von 40-80°. Verbindungen der Formeln I und II, worin R die Gruppe -CONH<sub>2</sub> darstellt, sind bekannt. Der Ausgangsstoff der Formel I, worin R die Gruppe -CN bedeutet, kann in an sich bekannter Weise hergestellt werden, indem man z.B. 5H-dibenz[b,f]azepin mit Chlorcyan zum entsprechenden 5H-dibenz[b,f]azepin-5-cyanamid umsetzt und dieses in üblicher Weise zur entsprechenden Verbindung der Formel I oxidiert. Die Oxidation lässt sich z.B. mit einer Peroxy-Verbindung, vorteilhafterweise mit einer organischen Persäure, etwa m-Chlorbenzopersäure in einem geeigneten Lösungsmittel durchführen. Als solche kommen insbesondere gesättigte Halogenkohlenwasserstoffe mit einem Siedebereich bis von etwa 40 bis 150°C, z.B. Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, 1,2-Dichloräthan oder Difluorchlormethan, ferner aromatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Benzol, Toluol oder Xylol in Betracht. Hierbei wird eine Reaktionstemperatur im Bereich von 0-70°, vorzugsweise von 20-50°C eingehalten.

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

#### Beispiel 1

Zu einer Suspension von 5,0 g 10,11-Dihydro-10,11-epoxy-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid in 50 ml Chloroform werden 5,0 g Lithiumjodid-dihydrat gegeben. Die Suspension wird auf Rückflusstemperatur erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschliessend wird die Lösung auf Raumtemperatur gekühlt, mit 50 ml Wasser und danach mit 20 ml Wasser gewaschen. Die Chloroformlösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Nach dem Trocknen werden 4,1 g (82% d.Th.) 10,11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid vom Smp. 214° erhalten.

#### Beispiel 2

Zu einer Suspension von 5,0 g 10,11-Dihydro-10,11-epoxy-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid in 50 ml Chloroform werden 6,2 g Magnesiumjodid-Diäthylätherat gegeben. Die Suspension wird auf Rückflusstemperatur erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird die Lösung auf Raumtemperatur gekühlt, mit 50 ml Wasser und danach mit 20 ml Wasser gewaschen. Die Chloroformlösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Nach dem Trocknen werden 4,0 g (80% d.Th.) 10,11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid vom Smp. 214° erhalten.

Das als Ausgangsmaterial verwendete Magnesiumjodid-Diäthylätherat wird wie folgt hergestellt:

In 40 ml absolutem Diäthyläther werden 1,5 g Magnesiumspäne unter Rühren mit 4,0 g Jod portionenweise versetzt. Das Gemisch wird unter Rückfluss 60 Minuten weitergerührt, dann vom nicht verbrauchten Magnesium abfiltriert und eingengt, wonach man das Ausgangsmaterial als dickflüssiges schwach gefärbtes Öl erhält.

#### Beispiel 3

Zu einer Suspension von 2,3 g 10,11-Dihydro-10,11-epoxy-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid in 20 ml Chlorben-

zol werden 1,8 g Hexamethylphosphorsäuretriamid und 1,7 g Lithiumbromid gegeben. Die Suspension wird auf 70° erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird die Lösung auf Raumtemperatur gekühlt, zwischen 50 ml Wasser und 50 ml Essigsäureäthylester verteilt. Die Essigsäureäthylester-Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Nach dem Trocknen werden 1,5 g (65 % d.Th.) 10,11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid vom Smp. 214° erhalten.

*Beispiel 4*

Zu einer Suspension von 10,0 g 10,11-Dihydro-10,11-epoxy-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid in 25 ml Chloroform werden 5,0 g Calciumjodid-tetrahydrat gegeben. Die Suspension wird auf Rückflusstemperatur erwärmt und 60 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird die Lösung auf 0° gekühlt, mit 25 ml Wasser verrührt und vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen werden 7,8 g (78 % d.Th.) 10,11-Dihydro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid vom Smp. 214°C erhalten.