



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 223/28

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENTSCHRIFT A5

11

642 950

21 Gesuchsnummer: 9704/79

73 Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

22 Anmeldungsdatum: 30.10.1979

24 Patent erteilt: 15.05.1984

45 Patentschrift
veröffentlicht: 15.05.1984

72 Erfinder:
Dr. Jacques Gosteli, Basel

54 Verfahren zur Herstellung von 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)azepin-5-carboxamid.

57 Nach einem neuen und technisch fortschrittlichen Verfahren wird das bekannte 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid erhalten, indem man 10-Chlor-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid mittels konzentrierter Schwefelsäure bei normaler Temperatur hydrolysiert.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid, dadurch gekennzeichnet, dass man 10-Chlor-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid mittels konzentrierter Schwefelsäure hydrolysiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 90-96%ige Schwefelsäure verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 96%ige Schwefelsäure verwendet.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrolyse bei einer Temperatur von 10-30°C durchführt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrolyse bei einer Temperatur von 15-25°C durchführt.

Gegenstand der Erfindung ist ein neues und technisch fortschrittliches Verfahren zur Herstellung von 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man 10-Chlor-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid mittels konzentrierter Schwefelsäure hydrolysiert.

Aus der deutschen Offenlegungsschrift 2 011 087 ist ein Verfahren zur Herstellung des 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid bekannt, indem 10-Methoxy-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid mittels einer Mineralsäure, z.B. verdünnter Salzsäure, hydrolysiert wird. Die Herstellung dieses Ausgangsmaterials erfolgt, wie dort angegeben, durch Umsetzung von 10-Methoxy-5H-dibenz[b,f]azepin mit Phosgen zum entsprechenden 5-Carbonylchlorid und dessen Umsetzung mit Ammoniak zum 10-Methoxy-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid. Das benötigte 10-Methoxy-5H-dibenz[b,f]azepin wiederum ist gemäss den Angaben in der belgischen Patentschrift No. 597 793 aus 5-Acetyl-5H-dibenz[b,f]azepin und dem daraus mittels Addition von Brom herzustellenden 5-Acetyl-10,11-dihydro-10,11-dibrom-5H-dibenz[b,f]azepin, dessen Umsetzung mit Kaliumhydroxid zum 5-Acetyl-10-brom-5H-dibenz[b,f]azepin und dessen Reaktion mit Natriummethylat, oder direkte Umsetzung des vorgenannten Bromadditionsproduktes und mindestens der doppelmolaren Menge, vorzugsweise einem grösseren Überschuss, Natriummethylat zugänglich.

Der Nachteil dieses an sich schon umständlichen Verfahrens zur Herstellung des benötigten Ausgangsstoffes liegt insbesondere auch in dem relativ hohen Verbrauch an Brom, welches lediglich der Einführung und Umwandlung funktionseller Gruppen dient.

Diese Nachteile werden im Zusammenhang mit dem erfindungsgemässen Verfahren dadurch vermieden, indem man das hierzu benötigte Ausgangsmaterial verwendet, welches gemäss der deutschen Offenlegungsschrift 2 542 335 entweder durch Umsetzung von 5-Acetyl-5H-dibenz[b,f]azepin mit Chlor zum 5-Acetyl-10,11-dichlor-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, dessen Umwandlung mittels einer tertiären organischen Base, wie z.B. Diisopropyläthylamin, zum 5-Acetyl-10-chlor-5H-dibenz[b,f]azepin, gefolgt von dessen Hydrolyse mittels Bromwasserstoffsäure zum 10-Chlor-5H-dibenz[b,f]azepin, dessen Umsetzung mit Phosgen zum entsprechenden 5-Carbonylchlorid und schliesslich dessen Reaktion mit Ammoniak, oder durch Addition von Chlor an das 5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid und Behandlung des erhaltenen 10,11-Dichlor-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamids mit einer tertiären organischen

Base, wie z.B. 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, zugänglich ist.

Aus *Helv.chim.Acta*, Vol. 55, Seite 451-460, (1972), ist die Umwandlung von in Methylenchlorid gelöstem 2-Oxo-3-(2-nitro-3-chlor-phenyl)-5-chlor-5-hexensäureäthylester mittels auf -15°C gekühlter konz. Schwefelsäure in den 2,5-Dioxo-3-(2-nitro-3-chlorphenyl)-hexensäureäthylester bekannt.

In *J.Amer.Chem. Soc.* 88, 4290-4291 (1966) wird ein einfaches Verfahren zur Herstellung von Cycloalkanonen verschiedener Ringgrösse beschrieben, indem man in eine geeignete nukleophile Verbindung die β -Chlorallylgruppe einführt, welche durch Hydrolyse mittels Ameisensäure oder 90%iger Schwefelsäure in das entsprechende gesättigte Keton umgewandelt wird. So wird z.B. 1-(2-Chlorallyl)-inden mittels 97%iger Ameisensäure und anschliessender Behandlung mit Wasser in 3,5-(o-Phenyl)-cyclohexanon umgewandelt. In Abhängigkeit von der Struktur des verwendeten Ausgangsmaterials kann die Verwendung von 90%iger Schwefelsäure bei 0°C anstelle von Ameisensäure vorteilhafter sein.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass nach dem erfindungsgemässen Verfahren die Hydrolyse des 10-Chlor-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid zum 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid mittels konz. Schwefelsäure bei normaler Temperatur durchgeführt werden kann. Unter konz. Schwefelsäure wird hierbei eine 90- bis 96%ige, vorzugsweise eine 96%ige Schwefelsäure verstanden. Die Reaktionstemperatur liegt etwa bei 10-30°C, vorzugsweise bei 15-25°C.

Es konnte nicht erwartet werden, dass unter den Bedingungen des erfindungsgemässen Verfahrens die Harnstoffgruppe nicht angegriffen würde, da es bekannt ist, dass Harnstoffverbindungen durch wässrige Säuren, insbesondere bei erhöhter Temperatur hydrolysiert werden. So ist aus «*Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*» 9 (1878), Seite 397 bekannt, dass unsymmetrischer Diphenylharnstoff beim Erwärmen mit Schwefelsäure eine blaue Lösung ergibt, die offenbar durch Diphenylamin verursacht wird; denn gemäss *Merck Index*, herausgegeben von Merck & Co. Inc. Rahway, N.J. (USA), 9. Ausgabe (1976), Seite 443-444 ergibt

Diphenylamin mit Schwefelsäure eine tiefblaue Farbe. Demgegenüber wird nach dem erfindungsgemässen Verfahren das 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid in einer Ausbeute von 64% bezogen auf umgesetztes Ausgangsmaterial und in vorzüglicher Reinheit erhalten.

Das folgende Beispiel erläutert das erfindungsgemässe Verfahren. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel

In einem durch ein mit Calciumchlorid gefüllten Trockenrohr verschlossenen Rundkolben wird das Gemisch von 0,5 g 10-Chlor-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid und 5 ml konz. Schwefelsäure (96%ig) während 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, wonach man eine klare gelbliche Lösung erhält. Das Rühren wird über 76 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt, wobei eine klare braune Lösung entsteht. man giesst das Reaktionsgemisch auf 100 g Eis und 100 ml Methylenchlorid, trennt die organische Phase ab, wäscht die wässrige Lösung 4mal mit je 80 ml Methylenchlorid nach, und wäscht die vereinigten organischen Lösungen (480 ml) dreimal mit halbgesättigter wässriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert, wonach man reines 10-Oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid vom F. 213-215°C erhält; Ausbeute, bezogen auf umgesetztes Ausgangsmaterial: 64% d. Th.