

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46412

Kl. 12 p, 5
Kl. internat. C 07 d

J. R. Geigy A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych azepinowych

Patent trwa od dnia 10 listopada 1960 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych azepinowych odpowiednich jako produkty pośrednie w syntezie leków, szczególnie przeciwalergicznym i psychoterapeutycznym.

Stwierdzono, że można wytwarzać nowe pochodne azepinowe, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza resztę alkilową, alkenylową, aryłową, lub aralkilową, w których grupy metylenowe mogą być zastąpione atomami tlenu, a rdzenie benzenowe podstawione chlorowcem, R_2 oznacza wodór, albo resztę alkilową albo alkenylową, X_1 i X_2 oznaczają wodór, albo razem — dodatkowe wiązanie, a Y_1 i Y_2 oznaczają niezależnie od siebie wodór, atom chlorowca albo niższą resztę alkilową i jeden ze symboli oznacza także niższą resztę alkoksylową, przez wprowadzenie w reakcję związków, o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 oznacza niższą resztę alkilową, w obecności zasadowego środka kondensującego, ze zdolnymi do re-

akcji estrami niskocząsteczkowych alkanoli lub arylometanoli. Produkty reakcji, o wzorze ogólnym 3, w którym R_4 oznacza niższą resztę alkilową lub arylometylową, poddaje się hydrolizie, korzystnie kwaśnej, do związków, o wzorze ogólnym 4, które w razie życzenia traktuje się zdolnymi do reakcji estrami niższych alkanoli lub alkenoli w obecności zasadowych środków kondensujących, w celu przeprowadzenia w związki, o wzorze ogólnym 5, w którym R_2 oznacza niższą resztę alkilową albo alkenylową. Następnie związki o wzorze 4 lub 5 wprowadza się w reakcję według Grignard'a ze związkami, o wzorze ogólnym 6, w którym Hal oznacza chlor, brom lub jod. Utworzone związki hydroksylowe, o wzorze ogólnym 7 poddaje się warunkom, w których następuje odszczepienie wody i otrzymane związki, o wzorze ogólnym 8, w razie życzenia redukuje się lub uwodornia w położeniu 10, 11 i związki, o wzorze ogólnym 8 lub ich dwuhydro-pochod-

ne traktuje się stężonym kwasem chlorowco-wodorowym, w celu odszczipienia reszty R_4 .

Produktami wyjściowymi, o wzorze ogólnym 2 są np. 10-metoksy-5 H-dwubenzo (b, f) azepina, temperatura topnienia 124°C , 10-etoksy-5 H-dwubenzo (b, f) azepina, temperatura topnienia $132\text{--}133^{\circ}\text{C}$, 10-n-butoksy-5 H-dwubenzo (b, f) azepina, temperatura topnienia $113\text{--}114^{\circ}\text{C}$, 10-metoksy-3,7-dwuchloro-5-H-dwubenzo (b, f) azepina, temperatura topnienia $182\text{--}183^{\circ}\text{C}$ i 10-metoksy-3-chloro-5 H-dwubenzo (b, f) azepina. Związki te można otrzymywać wychodząc z ewentualnie podstawionych 5-acetylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepin przez bromowanie w 10 położeniu bromosukcynimiden, odszczipienie bromowodoru np. przez ogrzewanie z III rząd, organicznymi zasadami lub traktowanie alkoholowym ługiem potasowym na zimno, przegrupowanie bromu w powstających 5-acylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepinach i reakcję otrzymanych 10,11-dwubromopochodnych z co najmniej podwójną ilością molową związków metalu alkalicznego niskocząsteczkowych alkanoli, przy czym jednocześnie zostaje odszczipiona grupa acylowa w położeniu 5.

Przykładem zdolnych do reakcji estrów niższych alkanoli i arylometanoli stosowanych do reakcji ze związkami o wzorze ogólnym 2 są: jodek metylu, bromek metylu, jodek etylu, bromek n-propylu, chlorek n-butyłu, siarczan dwumetylu, siarczan dwuetylu, ester metylowy kwasu p-toluenosulfonowego, ester metylowy kwasu 2,4-dwunitrobenzenosulfonowego, chlorek benzylu i bromek benzylu.

Jako zasadowe środki kondensujące szczególnie odpowiednimi są, amidek sodowy, amidek litowy, amidek potasowy, sól i potas, butylofit, fenylofit lub wodorek litowy. Reakcję można prowadzić w obecności lub nieobecności obojętnego rozpuszczalnika, którym może być przykładowo benzen, toluen i ksyleny.

Hydrolizę do związków keto, o wzorze ogólnym 4 można prowadzić np. przez ogrzewanie związków o wzorze ogólnym 3 w kwaśnym środowisku, np. 0,5 n-5 n kwasu solnego, wybór warunków reakcji, prowadzących do odszczipienia reszty R_3 przy otrzymaniu reszty R_4 , nie następuje w żadnym razie trudności. Wskutek posiadania grupy keto-i sąsiedniej zdolnej do reakcji grupy metylowej, związki o wzorze ogólnym 4 są wartościowymi związkami nie tylko jako produkty pośrednie w prze-

biegu reakcji według wynalazku, lecz także do innych syntez.

W celu wprowadzenia reszty R_2 , która oznacza niższą resztę alkilową lub alkenylową, przeprowadza się np. ketozwiązki, o wzorze ogólnym 4 przez traktowanie amidkiem metylu alkalicznego jako amidek sodowy, w obojętnym rozpuszczalniku, np. w toluenie, benzenie lub ksylenie, w związki metalu alkalicznego, które następnie wprowadza się w reakcję z odpowiednimi zdolnymi do reakcji estrami niższych alkanoli lub alkenoli jak np. jodek metylu, bromek etylu, jodek etylu, bromek n-propylu, bromek n-butyłu lub bromek allilu.

W reakcji Grignard'a wprowadza się poddawane reakcji ketozwiązki, wskutek ich złej rozpuszczalności w eterze, przede wszystkim jako roztwory w węglowodorze benzenowym, zwłaszcza benzenie, do roztworu organicznego związku halogenku magnezu, o wzorze ogólnym 6. Odpowiednimi halogenkami do sporządzania roztworu Grignard'a a są np. jodek metylu, bromek metylu, jodek etylu, bromek etylu, chlorek etylu, bromek n-propylu, bromek n-butyłu, chlorek n-butyłu, bromek izobutyłu, bromek n-amylu, bromek izoamylu, bromek n-oksylu, bromek allilu, bromek β -metyloallilu, bromek krotylu, bromobenzen, chlorek benzylu, bromek β -fenyloetylu i bromek γ -fenylopropylu.

Do przekształcenia najpierw powstających związków hydroksylowych, o wzorze ogólnym 7 w związki o wzorze ogólnym 8 wystarcza często krótkie ogrzewanie do wrzenia w rozcieńczonym kwasie solnym.

Następnie można odszczipienie wody przeprowadzić np. przez destylację w wysokiej próżni lub przez traktowanie siarczanem potasowym, kwasem polifosforowym lub przez ogrzewanie do wrzenia z kwasem toluenofosforowym w benzenie.

Jako środek redukujący podwójne wiązanie, znajdujące się w położeniu 10, 11, odpowiedni jest wodór w in statu nascendi otrzymywany np. przez wprowadzenie sodu do roztworu z absolutnego alkoholu związku, o wzorze 8. Odszczipienie niższej reszty alkilowej R_4 można prowadzić np. przez ogrzewanie produktów redukcji lub uwodornienie związków o wzorze ogólnym 8 w 48%-owym kwasie bromowodorowym, podczas gdy reszta benzylova R_4 w podobnym środowisku reakcyjnym już przy mniej wysokiej temperaturze zostaje odszczipiona. Przy wytwarzaniu związków, o ogólnym wzo-

rze 1 z podwójnym wiązaniem w położeniu 10,11 stosuje się przeto celowo produkty pośrednie z resztą benzylową R_4 , ponieważ w koniecznych tu przy odszczepianiu np. reszty metylowej R_4 , energicznych warunkach reakcji, mogą wystąpić przegrupowania.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wyznalezek. Części oznaczają części wagowe, które mają się do części objętościowych jak g do cm^3 . Temperatury są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) Do roztworu 600 części 5-acetylo-5H-dwubenzo (b, f) azepiny w 1200 częściach objętościowych chloroformu podczas mieszania, w temperaturze 5–10° wkrapla się 407 części bromu w 250 częściach objętościowych chloroformu. Odbarwiony roztwór w czasie mieszania oziębia się do temperatury -10°, przy czym występuje krystalizacja 5-acetylo-10,11-dwubromo-10,11-dwuhydro 5H-dwubenzo (b, f) azepiny, którą odsąca się i suszy w próżni. Temperatura topnienia 136–138°.

b) Do roztworu 135 części metylanu sodowego w 1000 częściach objętościowych destylowanego metanolu wprowadza się 125 części, wytworzonej według a) 5-acetylo-10,11-dwubenzo-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo (b, f) azepiny i całość ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, mieszając. Następnie oddestylowuje się około 500 części objętościowych metanolu i pozostałą mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu dalszych 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu dodaje się powoli 500 części wody, odsąca wytrącone kryształy, przemywa starannie wodą i suszy w próżni w temperaturze 60°, po czym przekrystalizowuje się w 350 częściach objętościowych absolutnego etanolu i otrzymuje 10-metoksy-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę, o temperaturze topnienia 124°.

c). 111,5 części 10-metoksy-5 H-dwubenzo (b, f) azepiny i 95 części jodku metylu rozpuszcza się w 500 cm^3 . benzenu absolutnie wolnego od tiofenu. W ciągu $\frac{1}{2}$ godziny wkrapla się w temperaturze 43–45° zawiesinę z 26 części amidku sodowego w toluenie. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jedną godzinę do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu zadaje się wodą, warstwę benzenową cddziela i dokładnie przemywa wodą, po czym suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza, przy czym występuje krystalizacja. Kryształy odsąca się, przemywa małą ilością zim-

nego benzenu otrzymana 5-metylo-10-metoksy-5H-dwubenzo (b, f) — azepina topnieje w temperaturze 145–146°.

d). 116 części 5-metylo-10-metoksy-5 H-dwubenzo (b, f) azepiny ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną 1 godzinę w 500, częściach 2n kwasu solnego. Po oziębieniu wytrącone kryształy rozpuszcza się w benzenie. Roztwór benzenowy przemywa się wodą, suszy i zagęszcza, przy czym wykrystalizowuje 5-metylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepin-10 (11 H)-on, który odsąca się i przemywa małą ilością benzenu. Temperatura topnienia 104°.

e). Do roztworu Grignard'a z 18,7 części magnezu i 108 części jodku metylu w 250 częściach objętościowych absolutnego eteru wkrapla się w temperaturze 5–8° roztwór 85 części 5-metylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepin-10 (11 H)-onu w 200 częściach objętościowych benzenu. Miesza się całość w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej i wylewa roztwór reakcyjny na mieszaninę 500 części lodu i 300 części chlorku amonowego. Benzenową warstwę oddziela się, a fazę wodną jeszcze raz benzenem ekstrahuje. Połączone roztwory benzenowe przemywa się wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość olejową zalewa się absolutnym eterem, przy czym występuje krystalizacja. Tak otrzymaną 5,10-dwumetylo-10 hydroksy-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę odsąca się i przemywa zimnym eterem. Temperatura topnienia 138°.

f). 65 części powyższego związku hydroksyloвого ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 325 częściami objętościowymi 2n kwasu solnego, w ciągu 15 minut. Po oziębieniu krystalizuje 5,10-dwumetylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepina, która po odsączeniu i przekrystalizowaniu w benzenie, topnieje, w temperaturze 96–97°.

g). 30 części 5,10-dwumetylo-5H-dwubenzo (b, f) azepiny rozpuszcza się w 1200 częściach objętościowych absolutnego alkoholu i porcjami zadaje 100 częściami sodu. Pod koniec należy ogrzewać, w celu całkowitego rozpuszczenia sodu. Oddestylowuje się alkohol możliwie całkowicie, dodaje wody i oziębia w łąźni z lodem, przy czym wykrystalizowuje 5,10-dwumetylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepina. Temperatura topnienia 79–81°.

Zamiast chemicznej redukcji można przeprowadzić katalityczne uwodornienie.

h). 24 części powyższego produktu reakcji z 150 częściami objętościowymi 48%-owego

kwasu bromowodorowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Następnie oziębia się, przy czym bromowoderek 10-metylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepiny wykryształizowuje, po czym odsącza się i rozdziela między eter i wodę, przy czym występuje hydroliza. Roztwór eterowy zasady przemywa się wodą, suszy nad węglanem potasowym i odparowuje. Po dodaniu pentanu krystalizuje wolna zasada. Temperatura topnienia 72—73°.

Jeśli do reakcji Grignard'a stosuje się jodek etylu zamiast jodku metylu, otrzymuje się olejowy związek hydroksylowy, z którego analogicznie do f) g) i h) otrzymuje się 5-metylo-10-etylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę, $K_{p0,01} = 148 - 150^\circ$, 5-metylo-10-etylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę, $K_{p0,005} = 137 - 139^\circ$ i 10-etylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę, temperatura topnienia 57—58°.

Przykład II. a) 268 części 10-metoksy 5 H-dwubenzo (b, f) azepiny i 192 części chloru benzylu rozpuszcza się w 1340 częściach absolutnego benzenu. Podczas silnego mieszania w temperaturze 50—55° w ciągu 2 godzin wkrapla się zawiesinę 62 części amidku sodowego w toluenie. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się dalej jeszcze 1 godzinę w tej samej temperaturze, po czym 1 godzinę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu zadaje się wodą i oddziela warstwę benzenową. Wodną fazę ekstrahuje się benzenem, połączone wyciągi benzenowe suszy i odparowuje. Po dodatku eteru do pozostałości wykryształizowuje 5-benzyl-10 metoksy-dwubenzo (b, f) azepina. Temperatura topnienia 121°.

d). 318 części produktu z a) ogrzewa się do wrzenia mieszając z 1000 częściami n-kwasu solnego 1 godzinę. W temperaturze 95° substancja stapia się na olej, ale wkrótce w ciągu ogrzewania do wrzenia zestala się. Po oziębieniu odsącza się wydzielone kryształy i przemywa wodą, aż do obojętnej reakcji wody z przemywaniem. Po osuszeniu przekryształizowuje się w benzenie i otrzymuje 5-benzyl-5 H-dwubenzo (b, f) azepin-10 (11 H)-on, o temperaturze topnienia 152°.

c) 250 części 5-benzyl-5 HH-dwubenzo (b, f) azepin-10-(11 H)-onu rozpuszcza się w 1250 częściach benzenu wolnego od tiofenu i do tego roztworu w temperaturze wrzenia, podczas mieszania i wprowadzania azotu w ciągu 30 minut wkrapla się 36 części amidku sodowego

zawieszonego w toluenie. Po zakończonym wkraplaniu mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze 2 godziny podczas ogrzewania do wrzenia, po czym oziębia do temperatury 50°. W tej temperaturze wkrapla się powoli 148 części jodku metylu i całość ogrzewa około 16 godzin do temperatury 50—55°.

Po oziębieniu dodaje się wodę, warstwę benzenową szybko oddziela się, suszy i stęża, przy czym wykryształizowuje 5-benzyl-11-metylo-dwubenzo (b, f) azepin-10 (11 H)-on, który odsącza się i suszy w próżni. Temperatura topnienia 178°.

d). Z 4,9 części magnezu, 50 części objętościowych absolutnego eteru i 28,4 części jodku metylu przygotowuje się roztwór Grignard'a. Po rozpuszczeniu magnezu oziębia się do temperatury —5° i wkrapla w temperaturze od —5° do 0°, przy silnym mieszanii roztwór 31,3 części 5-benzyl-10-metylo-dwubenzo (b, f) azepin-10 (11 H)-onu w 170 częściach objętościowych absolutnego benzenu.

Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej, po czym rozkłada za pomocą lodu i rozcieńczonego kwasu solnego. Organiczną warstwę oddziela się, a wodną — ekstrahuje benzenem. Połączone roztwory benzenowe osusza się i odparowuje. Pozostający olej, składający się z 5-benzyl-10,11-dwumetylo-10-hydroksy-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepiny, ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 160 częściami objętościowymi 2 n kwasu solnego, podczas mieszania. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się i dokładnie ekstrahuje eterem. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodą, suszy i odparowuje. Pozostający olej destyluje się w wysokiej próżni, przy czym 5-benzyl-10,11-dwumetylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepina przechodzi w temperaturze 200°, przy 0,002 mm ciśnienia. Destylat w odbieralniku krystalizuje. Temperatura topnienia 130°.

e) W mieszalniku 100 części 45%-owego kwasu bromowodorowego ogrzewa się do temperatury 90—95° i przy energicznym mieszanii wprowadza się 20 części drobnosproszkowanej i przesiarnej 5-benzyl-10,11-dwumetylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepiny i całość miesza dalej 12 godzin, w temperaturze 90—95°. Następnie oziębia się, odsącza wydzielony bromowoderek 10,11-dwumetylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepiny, przemywa kwasem bromowodorowym, a na końcu eterem naftowym. Odsączone kryształy sproszkowuje się drobno i wytrząsa z 2 n

lugiem sodowym i eterem, aż do rozpuszczenia całej substancji. Warstwę eterową przemycia się wodą, suszy i odparowuje, pozostającą 10,11-dwumetylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę przekrystalizowuje się w metanolu. Temperatura topnienia 134—135°

W analogiczny sposób otrzymuje się 10-metylo-11-etylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę, o $K_{p0.005} = 164^\circ$.

Przykład III. 20 części otrzymanej według przykładu II 10,11-dwumetylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepiny wytrząsa się z 300 częściami etanolu, w obecności 8 części węgla palladowego, w temperaturze pokojowej, aż do pobrania teoretycznej ilości wodoru. Katalizator odsącza się, a przesącz odparowuje w próżni. Pozostają 10,11-dwumetylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę krystalizuje przy dodaniu pentanu. Temperatura topnienia 96—97°.

W analogiczny sposób otrzymuje się 10-metylo-11-etylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę.

Przykład IV. a) Do roztworu Grignard'a z 12,5 części magnezu i 78 części jodku etylu w 150 częściach objętościowych absolutnego eteru, wkrapla się w temperaturze 0° 75 części 5-benzylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepin-10 (11 H)-onu w 250 częściach objętościowych benzenu i mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 36 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie wylewa się ją na lód i rozcieńczony kwas solny, a wydzielony olej rozpuszcza w eterze, roztwór eterowy dokładnie przemycia wodą, suszy i stęży. Pozostającą 5-benzylo-10-etylo-10-hydroksy-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę, bez dalszego oczyszczania ogrzewa się do wrzenia z 320 częściami 2 n kwasu solnego, mieszając. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem, roztwór eterowy dokładnie przemycia wodą i odparowuje. Pozostaje w postaci oleju 5-benzylo-10-etylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepina.

b). 55 części tego oleju miesza się z 275 częściami 48-owego kwasu bromowodorowego 1 godzinę, przy wewnętrznej temperaturze 90—95°, przy czym wykryszalizowuje bromowoderek 10-etylo-5 H-dwubenzo-(b, f), azepiny. Po oziębieniu bromowoderek odsącza się, przemycia kwasem bromowodorowym, a na końcu eterem naftowym. W celu uwolnienia zasady ogrzewa się go do wrzenia z 250 częściami objętościowymi etanolu i w trakcie mieszania zadaje 50 częściami stężonego wodnego amoniaku i ogrzewa dalej do wrzenia aż do rozpuszczenia całej

substancji. Etanolewy roztwór stęży się do połowy objętości i zadaje 500 częściami wody, przy czym powoli wykryszalizowuje 10-etylo-5 H-dwubenzo-(b, f) azepina, którą odsącza się, suszy w próżni i krystalizuje w eterze naftowym. Temperatura topnienia 61—63°

Analogicznie wytwarza się 10-metylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę, o temperaturze topnienia 133—134° i 10-benzylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę, o temperaturze topnienia 148°.

Przykład V. a). Do roztworu Grignard'a z 14,7 części magnezu i 94 części bromobenzenu w 180 częściach objętościowych eteru wkrapla się w temperaturze —2° do 0° 66,9 części 5-metylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepin-10 (11 H)-onu (porównaj przykład I d) w 160 częściach objętościowych benzenu i miesza całość 36 godzin, w temperaturze pokojowej. Następnie wylewa się na lód i rozcieńczony kwas solny i ekstrahuje dokładnie produkt rozkładu eterem. Organiczną warstwę przemycia się, suszy i stęży, przy czym krystalizuje nieco materiału wyjściowego, który odsącza się, a przesącz całkowicie odparowuje. Pozostający olejowy związek hydroksyloowy ogrzewa się do wrzenia z 245 częściami 2 n kwasu solnego 30 minut, pod chłodnicą zwrotną mieszając. Przy oziębieniu wykryszalizowuje 5-metylo-10-fenilo-5 H-dwubenzo (b, f) azepina, którą odsącza się, przemycia wodą, aż do obojętnego odczynu wody z przemycania. Temperatura topnienia 88—93°.

b). 40 części produktu z a) rozpuszcza się w 1500 częściach objętościowych absolutnego etanolu i do otrzymanego roztworu szybko dodaje się 135 części drobno pokrajanego sodu. Gdy cały sól rozpuści się, odparowuje się możliwie szybko etanol w próżni i pozostałość zadaje się 50 częściami wody. Wydzielony olej rozpuszcza się w eterze, eterowy roztwór przemycia dokładnie wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Po odparowaniu eteru pozostaje 5-metylo-10-fenilo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepina, jako olej, który z 190 częściami objętościowymi 45%-owego kwasu bromowodorowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną 2 godziny. Po oziębieniu odsącza się wydzielony bromowoderek 10-fenilo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepiny, który tak długo wytrząsa się z wodą i eterem, aż cała substancja przejdzie do roztworu. Eterowy roztwór przemycia się, suszy i odparowuje. Pozostającą 10-fenilo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę krystalizuje się w etanolu. Temperatura topnienia 154°.

W podobny sposób do opisanych w powyższych przykładach otrzymuje się 2-metoksy-10-metylo-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę, 2-metoksy-10-metylo-10,11-dwuhydro-5 H-dwubenzo (b, f) azepinę, 3,7-dwuchloro-10-benzylo-11-metylo-5 H-dwubenzo (b, f)-azepinę i 3,7-dwumetylo-10,11-dwumetylo-10,11-dwuhydro-5 H dwubenzo (b, f) azepinę.

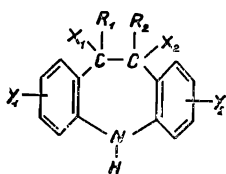
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych azepinowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza resztę alkilową, alkenylową, aryłową lub aralkilową, w których grupy metylenowe mogą być zastąpione atomem tlenu, a pierścienie benzenowe podstawione chlorowcem, R_2 oznacza wodór albo resztę alkilową lub alkenylową, K_1 i X_2 oznaczają wodór lub razem dodatkowe wiązanie i Y_1 i Y_2 oznaczają niezależnie od siebie wodór, atom chlorowca lub niższe reszty alkilowe, a jeden z symboli oznacza także niższą resztę alkoksylową, znamienny tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 , oznacza resztę alkilową, w obecności zasadowego środka kondensującego wprowadza się w reakcję, ze zdolnym do reakcji estrem

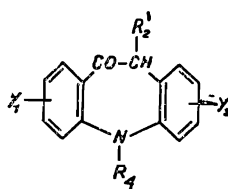
niższego alkanolu lub arylometanolu, utworzony produkt reakcji, o wzorze ogólnym 3, w którym R_4 oznacza niższą resztę alkilową lub arylometalową, poddaje się hydrolizie, korzystnie kwaśnej, w celu otrzymania związku o wzorze ogólnym 4, który w razie życzenia przez traktowanie zdolnym do reakcji estrem niższego alkanolu lub alkenolu, w obecności zasadowego środka kondensującego przeprowadza się w związek, o wzorze ogólnym 5, w którym R'_2 oznacza niższą resztę alkilową albo alkenylową, a następnie związek o wzorze 4 lub 5 poddaje się reakcji Grignard'a ze związkiem o wzorze ogólnym 6, w którym Hal oznacza chlor, brom lub jod, utworzony związek hydroksylowy, o wzorze ogólnym 7 wprowadza się w warunki odszczepiające wodę i tak otrzymany związek o wzorze ogólnym 8, w razie życzenia redukuje się lub uwodornia w położeniu 10,11, a związek o wzorze 8 lub jego 10,11-dwuhydropochodną traktuje stężonym kwasem chlorowcowodorowym, w celu odszczepienia reszty R_4 .

I. R. Geigy

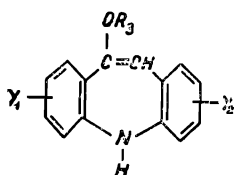
Pełnomocnik: adwokat Gustaw Lauter



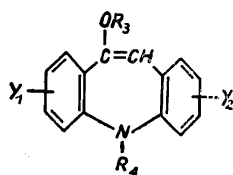
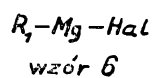
wzór 1



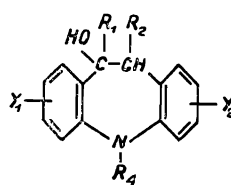
wzór 5



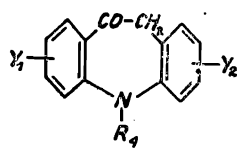
wzór 2



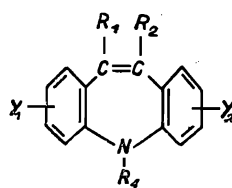
wzór 3



wzór 7



wzór 4



wzór 8