



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 508 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 223/22

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 320 613 5	(22)	11. 10. 88	(44)	27. 02. 92
(71)	siehe (73)				
(72)	Palitzsch, Peter, Dipl.-Chem.; Czernotzky, Klaus, Dipl.-Chem., Müller, Rainer, Dr. rer. nat.; Richter, Ehrhard, Dr. rer. nat.; Klump, Wilfried, Dipl.-Ing.; Kolodzeizik, Klaus, Dipl.-Chem., DE				
(73)	ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GmbH, Wilhelm-Pieck-Straße 35, O - 8122 Radebeul, DE				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 5-Carbamoyl-5H-dibenz[b,f]azepin				

(55) Iminostilben; Phosgenierung; wäßrige Hilfsbasen; 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz[b,f]azepin; Amidierung; 5-Carbamoyl-5H-dibenz[b,f]azepin; Carbamazepin

(57) Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur direkten Herstellung von 5-Carbamoyl-5H-dibenz[b,f]azepin aus Iminostilben. 5-Carbamoyl-5H-dibenz[b,f]azepin wird als Arzneimittel verwendet. Das wesentliche Merkmal der Erfindung besteht darin, daß man in eine Suspension von Iminostilben in einem inerten Lösungsmittel bei 20–60°C Phosgen einleitet, bis das Iminostilben zu einem nahezu äquimolekularen Gemisch aus 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz[b,f]azepin und Iminostilben-Hydrochlorid umgesetzt ist, worauf man durch Zulauf einer wäßrigen Base aus dem gebildeten Iminostilben-Hydrochlorid Iminostilben freisetzt und letzteres so bei Aufrechterhaltung eines sauren Reaktionsmilieus der vollständigen Phosgenierung zugänglich macht. Nach dem vollständigen Umsatz des Iminostilbens wird die Reaktionslösung unter Rühren bei 80–90°C entgiftet und mit einem Amidierungsmittel umgesetzt.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 5-Carbamoyl-5H-dibenz/b,f/-azepin durch aufeinanderfolgende Umsetzung von Iminostilben mit Phosgen und einem Amidierungsmittel in einem wasserfreien aromatischen Lösungsmittel, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Iminostilben in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von 20–60°C mit Phosgen umsetzt, aus dem neben dem 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/-azepin sich bildenden Iminostilben-Hydrochlorid durch Zugabe geeigneter wäßriger Basen Iminostilben freisetzt, dieses unter Beibehaltung saurer Reaktionsbedingungen vollständig phosgeniert und anschließend das 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/-azepin in dieser Lösung sofort in an sich bekannter Weise mit einem Amidierungsmittel umsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man in die auf 20–60°C, vorzugsweise auf 35–50°C, erwärmte Suspension von Iminostilben in einem inerten Lösungsmittel zunächst so viel Phosgen einleitet bis ein nahezu äquimolekulares Gemisch aus 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/-azepin und Iminostilben-Hydrochlorid entstanden ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß als wäßrige Basen Lösungen von Alkalihydroxiden, wäßrige Ammoniaklösung, wäßrige Lösungen von infolge Hydrolyse alkalisch reagierenden Salzen oder wäßrige Suspensionen von Erdalkalihydroxiden oder -oxiden verwendet werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß auf 1 Äquivalent Iminostilben 0,5–1,0 Äquivalente, vorzugsweise 0,55–0,75 Äquivalente Alkali bzw. Base eingesetzt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß als inerte Lösungsmittel Aromaten oder Halogenaromaten wie Toluol oder Chlorbenzen verwendet werden.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man nach beendeter Phosgenierung und Phasentrennung die organische Phase sofort mit einem Amidierungsmittel umsetzt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein technisches Verfahren zur Herstellung von 5-Carbamoyl-5H-dibenz/b,f/-azepin (III), das als Arzneimittel, vorzugsweise als Antiepileptikum, verwendet wird.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Synthese des 5-Carbamoyl-5H-dibenz/b,f/-azepins (III) aus Iminostilben (I) (= 5H-Dibenz/b,f/-azepin) wurde erstmalig von W. SCHINDLER beschrieben (DE-AS 1.136.707, CH-PS 54.023).

Nach diesem Verfahren wird das Iminostilben (I) in Toluol suspendiert, und in diese Suspension wird Phosgen eingeleitet, wobei sich die Reaktionsmischung bis auf 70°C erwärmt. Anschließend wird die Reaktionsmischung unter weiterem Einleiten von Phosgen zum Rückfluß angeheizt und so lange gekocht, bis das Iminostilben vollständig umgesetzt und die Chlorwasserstoff-Entwicklung beendet ist.

Sobald die Reaktionslösung frei von Iminostilben ist, wird die Phosgeneinleitung abgestellt. Das überschüssige Phosgen wird aus der Reaktionsmischung mit trockenem Stickstoff oder trockener Luft entfernt (s. hierzu DE-AS 1.001.271, wonach das überschüssige Phosgen nach der beendeten Phosgenierung des 5H-10,11-Dihydro-dibenz/b,f/-azepins = Iminodibenzyl (gleichfalls mit trockener Luft ausgeblasen wird). Die derartig entgiftete Reaktionslösung wird wie üblich aufgearbeitet, und das durch Kristallisation isolierte 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/-azepin (II) wird in bekannter Weise zum 5-Carbamoyl-5H-dibenz/b,f/-azepin (III) amidiert.

Die bis zum heutigen Zeitpunkt beschriebenen Verfahren arbeiten alle in inerten wasserfreien Lösungsmitteln bei Temperaturen über 100°C (beispielsweise in Toluol, in Chlorbenzen oder in o-Dichlorbenzen; siehe hierzu in Betracht gezogene Patentschriften und Übersichtsartikel von B. RENFROE, C. HARRINGTON und G. R. PROCTOR in „Heterocyclic compounds“, Vol. 43, „Azepines“, Teil I, John Wiley & Sons, New York 1984, Seite 524, Tabelle 118).

Die Dissoziation des bei der Phosgenierung stets entstehenden Iminostilben-Hydrochlorids in Chlorwasserstoffgas und freies Iminostilben wird bei allen technischen Verfahren thermisch vorgenommen, indem man das Reaktionsgemisch bis zum Siedepunkt des indifferenten Lösungsmittels anheizt und unter Rückfluß Phosgen einleitet.

Die nach dem Stand der Technik durchgeführten Heißtemperaturphosgenierungen arbeiten alle bei 100°C und höher, um eine vollständige Phosgenierung des Iminostilbens oder Iminodibenzyls zu erreichen.

Die bekannten Verfahren zur Herstellung von Carbamidsäurechloriden aus sekundären Aminen sind im Houben-Weyl (Band E 4, Seite 46–50, 1983) in einer Tabelle zusammengestellt. Als Lösungsmittel werden in der Regel vor allem aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzen, Toluol oder Chlorbenzen eingesetzt.

Arbeitet man bei niederen Temperaturen, so wird bei der Einleitung von Phosgen in eine Lösung des sekundären Amins in einem inerten Lösungsmittel nur die Hälfte des Amins in das gewünschte Carbamidsäurechlorid überführt, weil der bei der Reaktion freiwerdende Chlorwasserstoff die andere Hälfte des Amins in das Hydrochlorid überführt. Das Amin-Hydrochlorid scheidet sich in kristalliner Form ab, d. h. die Ausbeute an Carbamidsäurechlorid kann im günstigsten Fall nur 50 % betragen.

Seit der Arbeit von H. ERDMANN und P. HUTH (J. Prakt. Chem. [2] 56, 7 [1897]) ist bekannt, daß man den Umsatz vervollständigen kann, wenn man eine inerte wasserfreie Base wie Pyridin in mindestens äquimolekularer Menge zusetzt. Nach Houben-Weyl (s. o.) sind als inerte Basen außer Pyridin noch Triethylamin und naturgemäß das umzusetzende Amin selbst geeignet. Da man stets mindestens äquimolekulare Mengen an inerten Base benötigt, verteuert sich die Kaltphosgenierung und der Verfahrensablauf wird technologisch aufwendig, denn das Amin-Hydrochlorid muß auf jeden Fall zwecks Rückgewinnung der inerten Base abgetrennt werden. Aus diesem Grund besitzt die Kaltphosgenierung in Gegenwart von inerten Hilfsbasen nur Bedeutung für die Umsetzung von temperaturempfindlichen sekundären Aminen, die bei den hohen Temperaturen der Heißphosgenierung verstärkt zu unerwünschten Nebenreaktionen neigen.

In der Technik arbeitet man bevorzugt bei Temperaturen oberhalb von 100°C. Im Houben-Weyl (s. o.) wird hierzu ausgeführt: „Vorteilhafterweise erhitzt man das Reaktionsgemisch unter weiterem Einleiten von Phosgen auf über 100°C, wobei das Amin-Hydrochlorid in das Carbamidsäurechlorid übergeht“. Das bei dieser thermischen Dissoziation freiwerdende HCl-Gas reißt beträchtliche Mengen Phosgen mit. Aus diesem Grund muß das Abgas in speziellen Abgasanlagen entgiftet und vernichtet werden. Im Havariefall kann eine derartige Verfahrensweise zu einer ernsthaften Gefährdung der Umwelt führen. (Aufgrund der extremen Giftigkeit des Phosgens besteht vor allem eine Gefahr für angrenzende Wohngebiete.)

Die Arbeitsweise der Heißphosgenierung hat vor allem die folgenden schwerwiegenden Nachteile:

- hohe Abgasbelastungen durch freigesetztes HCl-Gas, durch mitgerissenes Phosgen und mitgeführte Lösungsmitteldämpfe und die daraus resultierenden Umweltschutzprobleme
- lange Reaktionszeiten über 18–24 Stunden mit starken korrosiven Belastungen der Anlagen
- hohe energetische Aufwendungen und
- eine Vielzahl von Nebenreaktionen sowie Dunkelfärbung des Reaktionsproduktes, die letzten Endes zu entscheidenden Qualitätsminderungen des 5-Carbamoyl-5H-dibenz/b,f/azepins führen sowie die
- oberhalb von 90°C verstärkte stattfindende Verengung des Siebenringes des Iminostilbens unter Bildung von unerwünschtem 9-Methylacridin.

Das Iminostilben ist in die Gruppe der temperaturempfindlichen Amine einzuordnen. Aus diesen Gründen wird das Iminostilben vorteilhafterweise nach dem Verfahren von SCHINDLER (DE-AS 1.136.707) phosgeniert.

Die thermische Dissoziation des Iminostilben-Hydrochlorids in freies Iminostilben und HCl-Gas erfolgt erst bei ca. 90°C hinreichend schnell, um für industrielle Zwecke akzeptable Reaktionszeiten zu erreichen.

Die von SCHINDLER bevorzugte Variante der Zweiteilung der Phosgenierung (Umsatz der Kaltphosgenierung (Umsatz der ersten Hälfte, 50 %) und eine Phase der Heißphosgenierung (Umsatz der zweiten Hälfte) besitzt gegenüber der direkten Heißphosgenierung eindeutige Vorteile, denn erstens wurde auf diese Weise die Ausbeute beträchtlich erhöht, zweitens wurden die oberhalb von 90°C ablaufenden Nebenreaktionen zurückgedrängt und drittens wurden die Qualität und die Farbe verbessert. Trotzdem bleiben aber die beschriebenen Nachteile in der zweiten Reaktionsstufe – vom Beginn des Anheizens auf 90°C und während der thermischen Dissoziation des Iminostilben-Hydrochlorids bis zum Endpunkt der Reaktion – erhalten. Um die schonenden Reaktionsbedingungen der Kaltphosgenierungsphase möglichst vollständig auszunutzen, wird ein Phosgen-Überschuß in die Reaktionsmischung eingeleitet. Heißt man anschließend die Reaktionsmischung zur thermischen Dissoziation des Iminostilben-Hydrochlorids an, so kann es zum Druckstoß kommen.

Auf diese Gefahr wird im Houben-Weyl (Band E4, Seite 744, 1983) ebenfalls aufmerksam gemacht.

Bei einem Druckstoß reißen die spontan freigesetzten HCl-Gasmengen beträchtliche Mengen Phosgen mit. Die Abgas-Vernichtungsanlage bzw. -Entgiftungsanlage muß folglich groß genug dimensioniert sein, um einen derartigen Druckstoß des Phosgens in die Atmosphäre zu verhindern.

Um die unerwünschten Nebenreaktionen und die Bildung von 9-Methylacridin zurückzudrängen, arbeitet man zweckmäßig bei Temperaturen von 90–100°C. Bei dieser Reaktionsführung verläuft zwar die Phosgenierung hinreichend schnell, aber der Dampfdruck des Phosgens ist gegenüber der Phase der Kaltphosgenierung naturgemäß beträchtlich erhöht, so daß es nicht zu verhindern ist, daß der freigesetzte Chlorwasserstoff ständig große Mengen Phosgen mitführt. Dies äußert sich schon in der Tatsache, daß für den Umsatz der ersten Hälfte Iminostilben in der Phase der Kaltphosgenierung wesentlich weniger Zeit benötigt wird als für den Umsatz der zweiten Hälfte in der Phase der Heißphosgenierung.

Nach dem vollständigen Umsatz des Iminostilbens muß die Reaktionslösung entgiftet werden. In der Regel wird das überschüssige Phosgen aus der heißen Reaktionslösung mit trockenem Stickstoff ausgeblasen, oder es wird ein Teil des Lösungsmittels abdestilliert, bis die Reaktionsmischung phosgenfrei ist. Diese Verfahrensweisen der Entgiftung besitzen den Nachteil, daß bei Undichtigkeiten aufgrund des in der Anlage herrschenden Gasdruckes Phosgen austreten kann. Über längere Zeiträume besteht folglich die Gefahr, daß die Umwelt durch Phosgen belastet werden kann.

In der Literatur sind außer dem beschriebenen Verfahren zur direkten Phosgenierung des Iminostilbens (I) noch einige Verfahren zur Synthese des 5-Carbamoyl-5H-dibenz/b,f/azepins (III) beschrieben worden, die vom Iminodibenzyl (IV) (= 10,11-Dihydro-5H-dibenz/b,f/azepin) ausgehen (siehe hierzu Patentschriften: GB 1.246.606, DD 82.719, DD 100.948, DD 101.671, DD 102.149, DD 102.150, DD 102.151, DD 108.535, DD 133.052, DD 234.862 A1, DD 234.863 A1).

Nach diesen Verfahren wird Iminodibenzyl (IV) in einem siedenden inerten aromatischen Lösungsmittel – vorzugsweise Toluol oder Chlorbenzol – mit Phosgen umgesetzt, wobei das Phosgen in den Rücklauf eingeleitet wird. Es handelt sich folglich wieder um eine Heißphosgenierung mit allen ihren Nachteilen. Das erhaltene 5-Chlorcarbonyl-5H-10,11-dihydro-dibenz/b,f/-azepin (V) wird anschließend in einem inerten organischen Lösungsmittel mit elementarem Brom oder einem selektiven Bromierungsreagenz umgesetzt, wobei die entsprechenden Monobrom-(VI, R = H) und/oder 10,11-Dibrom-Derivate (VII, R = Br) gebildet werden. Anschließend werden die Brom-Verbindungen (VI und/oder VII) thermisch dehydrobromiert und/oder debromiert. Bei diesem thermischen Prozeß erfolgt gleichzeitig ein teilweiser Austausch (30–40 %) des Chlor-Atoms der 5-Chlorcarbonyl-Gruppe gegen ein Brom-Atom.

Diese drastischen Reaktionsbedingungen führen zwangsläufig aufgrund der erforderlichen hohen Reaktionstemperaturen (150–170°C) und des freiwerdenden Broms zu nicht kontrollierbaren Nebenreaktionen (Kernbromierungen, Verharzungen, Verfärbung, Cracking).

Daraus folgt, daß das über derartige Prozesse synthetisierte 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/azepin (II) außer zahlreichen – vor allem bromhaltigen – Nebenprodukten noch schmierige, teerige Anteile und Farbstoffe enthält, deren Entfernung einen enormen Aufwand erfordert bzw. bei durchgängigem Arbeiten auf 5-Carbamoyl-5H-dibenz/b,f/azepin (III) zwangsläufig zu Qualitätseinbußen beim Finalprodukt führt.

Über die Natur und Struktur der erwähnten Nebenprodukte liegen keine Kenntnisse vor. Die üblichen Reinigungsverfahren führen zu beträchtlichen Verlusten.

Bisher existiert kein Reinigungsverfahren, daß in ökonomisch vertretbarer Weise das Problem des Restbromgehaltes löst. Das alles ist erklärbar, denn der laut HPLC ermittelte Gehalt des auf diese Weise synthetisierten 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/azepins (II) liegt bei durchschnittlich 90%, d. h. das Vorprodukt – für das Finalprodukt Carbamazepin – enthält ca. 10% Verunreinigungen.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung verfolgt das Ziel, 5-Carbamoyl-5H-dibenz/b,f/azepin der Formel (III) unter äußerst schonenden und milden Reaktionsbedingungen in quantitativer Ausbeute bei wesentlich verbesserter Qualität aus Iminostilben (I) herzustellen, wobei das neuartige Verfahren mit wesentlich verkürzter Reaktionszeit und mit erheblich geringerem Energiebedarf auskommt. Mit der Erfindung sollen ferner eine deutliche Verbesserung des Umweltschutzes und merklich verringerte Gefährdungsmomente erzielt werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, 5-Carbamoyl-5H-dibenz/b,f/azepin der Formel (III) bei verkürzter Reaktionszeit unter Vermeidung der Heißphosgenierungsphase bzw. unter Ausschaltung der bisher üblichen thermischen Dissoziation des Iminostilben-Hydrochlorids in quantitativer Ausbeute und in wesentlich verbesserter Qualität herzustellen. Außerdem ist durch die Reaktionsführung die Phosgenemission zu beseitigen und eine Selbstentgiftung der Reaktionslösung zu gewährleisten. Weiterhin soll das Finalprodukt der Formel (III) ohne substantielle Isolierung des sehr hauttoxischen 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/azepins der Formel (II) in einem durchgängigen Verfahren gewonnen werden.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird das dadurch erreicht, daß man in eine Suspension von Iminostilben (I) in einem inerten Lösungsmittel bei 20–60°C Phosgen einleitet oder eine Lösung von Phosgen im gleichen Lösungsmittel zulaufen läßt, bis das Iminostilben zu einem nahezu äquimolekularen Gemisch aus 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/azepin (II) und Iminostilben-Hydrochlorid umgesetzt ist, worauf man durch Zugabe einer wäßrigen Base aus dem gebildeten Iminostilben-Hydrochlorid Iminostilben freisetzt und so bei Aufrechterhaltung eines sauren Reaktionsmilieus der vollständigen Phosgenierung zugänglich macht.

Vorzugsweise wird bei der Phosgenierung im Temperaturbereich von 35–50°C gearbeitet. Nach dem etwa 50%igen Umsatz des Iminostilbens zu dem gewünschten Carbamidsäurechlorid (II) beginnt man unter ständigem weiteren Einleiten von Phosgen entweder mit dem Zulauf einer verdünnten Lösung eines Alkalihydroxides oder von verdünntem Ammoniakwasser oder einer wäßrigen Lösung eines Alkalicarbonates bzw. -hydrogencarbonates oder einer wäßrigen Lösung eines infolge Hydrolyse alkalisch reagierenden Salzes (beispielsweise Natriumacetat).

Während des Zulaufes der wäßrigen Base wird die Temperatur bei 35–50°C gehalten.

Nach dem Zulauf der wäßrigen Base wird die Einleitung des Phosgens bis zum 100%igen Umsatz des Iminostilbens fortgesetzt, wobei die angegebenen Temperaturgrenzen eingehalten werden. Der vollständige Umsatz des Iminostilbens wird dünnschichtchromatographisch ermittelt.

In der Endphase der Phosgenierung hält man die Temperatur bei etwa 40–50°C, damit das gebildete 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/azepin (II) nicht auskristallisiert. Temperaturabweichungen um einige Grad nach oben oder unten besitzen keine Bedeutung. Sobald in der Reaktionslösung kein Iminostilben mehr nachweisbar ist, wird die Phosgeneinleitung beendet. Danach wird die stark saure Reaktionsmischung (die den pH-Wert 1 besitzt) langsam auf 80–90°C erwärmt, so daß das überschüssige Phosgen durch die in der wäßrigen Phase vorhandene Salzsäure hydrolysiert wird. Auf diese Weise wird die Reaktionsmischung in wesentlich kürzerer Zeit und einfacher entgiftet als nach dem Ausblasverfahren der unter Ausschluß von Wasser durchgeführten Heißphosgenierung.

Es ist außerordentlich überraschend, daß nach dem erfindungsgemäßen Verfahren weder das bereits gebildete 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/azepin (II) noch das eingeleitete Phosgen durch die zugesetzte wäßrige Base oder die gegen Ende der Phosgenierung vorliegende salzsaure wäßrige Phase in irgendeiner Form merklich zersetzt werden.

Phosgen wird beispielsweise mit 15–20%iger Natronlauge entgiftet (s. „Organikum“, 6. Auflage, Seite 630, 1967).

Das 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/azepin (II) wird als alkaliempfindliches Carbamidsäurechlorid ebenfalls in Gegenwart von wäßrigen Alkalilaugen sofort spontan über das Natriumsalz der betreffenden Carbamidsäure unter Decarboxylierung wieder in das Iminostilben überführt.

Das sind die Gründe, warum man Amine normalerweise nicht in Gegenwart wäßrig-alkalischer Lösungen mit Phosgen umsetzen kann. In völlig unerwarteter Weise verläuft die Phosgenierung des Iminostilbens unter den beschriebenen Bedingungen außerdem wesentlich schneller und unter deutlich milderem, schonenderen Bedingungen. Die Reaktionszeit wird nach dem erfindungsgemäßen Verfahren auf die Hälfte verkürzt. Die Bildung der Nebenprodukte wird ebenfalls zurückgedrängt. Unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen wird erstaunlicherweise nur sehr wenig 9-Methylacridin gebildet. Dieses unerwünschte Nebenprodukt wird nach dem erfindungsgemäßen Verfahren auf sehr elegante Art vorteilhafterweise nach der „Selbstentgiftung“ bei der Phasentrennung entfernt.

Die entgiftete heiße Reaktionslösung bleibt zur Phasentrennung bei 80–90°C eine gewisse Zeit stehen. Die untere wäßrige, stark saure Phase wird abgetrennt und verworfen. In dieser wäßrigen Phase sind – außer dem jeweiligen Salz – ungefähr 0,2% der ursprünglich eingesetzten Iminostilbenmenge in Form der verschiedensten Nebenprodukte enthalten. Davon entfallen schätzungsweise 50% auf das 9-Methylacridin, das als Hydrochlorid vorliegt.

Die Entgiftung der Reaktionslösung durch die gebildete 7–10%ige Salzsäure besitzt folglich noch einen positiven Effekt, indem basische aminartige Nebenprodukte in Form ihrer Hydrochloride aus der organischen Phase extrahiert werden, d. h. die wäßrige saure Phase wirkt in bezug auf das Endprodukt 5-Carbamoyl-5H-dibenz/b,f/azepin (III) (= Carbamazepin) im Sinne einer Vorreinigung.

Erwünschtenfalls kann die Reaktionsmischung zur weiteren Reinigung ein weiteres Mal mit verdünnter Salzsäure extrahiert und nach der Phasentrennung mit Adsorptionsmitteln wie zum Beispiel Aktivkohle und/oder Aluminiumoxid behandelt werden. Die organische Phase wird nun in an sich bekannter Weise zu 5-Carbamoyl-5H-dibenz/b,f/azepin (III) umgesetzt. Dies wird dadurch erreicht, daß man die Lösung von 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/azepin in dem jeweiligen inerten Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur mit einem Amidierungsmittel umsetzt. Als solche dienen wäßriger Ammoniak mit einem Gehalt von 15–25% oder wäßrige Lösungen von Ammoniumsalzen. Als vorteilhafter Temperaturbereich für die Reaktion haben sich 0–100°C, vorzugsweise 40–80°C, erwiesen. Um Verluste an Amidierungsmittel zu vermeiden, kann es zweckmäßig sein, die Reaktion unter Druck durchzuführen, wobei je nach dem verwendeten Lösungs- bzw. Amidierungsmittel Drücke zwischen 1×10^5 Pa bis 3×10^5 Pa entstehen. Die Amidierungsreaktion kann auch mit Vorteil in Gegenwart von grenzflächenaktiven Stoffen, wie zum Beispiel quartären Aryl-alkyl-ammoniumsalzen oder nichtionogenen Tensiden, die man zweckmäßig in Mengen von 0,01–10 Ma.-% zusetzt, durchgeführt werden. Nach beendeter Reaktion – der Gehalt an 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/azepin muß unter 0,2 Ma.-% liegen – wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und das ausgefallene 5-Carbamoyl-5H-dibenz/b,f/azepin (III) abgesaugt. Das Rohprodukt besitzt bereits eine hohe Reinheit. Eine (einmalige) Kristallisation aus Methanol bzw. Methanol–Wasser liefert ein 5-Carbamoyl-5H-dibenz/b,f/azepin (III) (= Carbamazepin) von hervorragender pharmazeutischer Qualität (Einzelverunreinigung höchstens 0,01%).

Die Mutterlauge der Amidierungsreaktion enthält zwei Phasen, die zur Aufarbeitung getrennt werden. Die wäßrige Phase wird verworfen, während die organische Phase zur Rückgewinnung des Lösungsmittels destilliert wird. Auch eine Mehrfachverwendung dieser Phase ist erwünschtenfalls möglich.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die aromatischen Kohlenwasserstoffe Benzen, Toluol oder Chlorbenzen.

Als Basen werden vorzugsweise verdünnte Alkalilaugen oder verdünntes Ammoniakwasser eingesetzt. Die Verwendung dieser Basen – als Vorzugsvariante – garantiert ein abgasfreies Posgenierungsverfahren bis zum nahezu vollständigen Umsatz des Iminostilbens, d. h., erst kurz vor dem Ende der Reaktion beginnt eine geringfügige Zersetzung des eingeleiteten Phosgens, die sich in einer Kohlendioxid-Entwicklung äußert. Das entweichende Kohlendioxid trägt geringe Mengen Phosgen in die Absorptionsvorlage aus. Gegenüber der bisher praktizierten Heißphosgenierung sind das jedoch nur noch einige wenige Prozente der sonst ausgetriebenen und zu entgiftenden Phosgen- und HCl-haltigen Abgase.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird ein äquimolekularer Teil des freigesetzten Chlorwasserstoffs durch die zugesetzte Base chemisch gebunden, während der Rest in der wäßrigen Phase gelöst wird.

Der Einsatz der wäßrigen Lösungen der Alkalicarbonat- bzw. -hydrogencarbonate ist prinzipiell möglich. In diesem speziellen Fall setzt aber mit dem Beginn des Zulaufes dieser Lösungen zum Reaktionsgemisch sofort eine Kohlendioxidentwicklung ein, so daß spätestens nach dem 50%igen Umsatz Phosgen in das Abgas gelangt. Obwohl hier weniger Phosgen ausgetragen wird als nach dem Heißphosgenierungsverfahren, stellt die Verwendung von Alkalilaugen oder Ammoniakwasser die bevorzugte Verfahrensvariante dar.

Der Einsatz der letzteren Basen ist jedoch von Reaktionsbeginn an möglich, denn unter alkalischen Bedingungen – d. h. in Gegenwart überschüssiger wäßriger Basenlösungen – wird das Phosgen sofort zersetzt.

Schwerlösliche nahezu neutral reagierende Carbonate wie beispielsweise Calciumcarbonat können als wäßrige Suspension bereits zu Beginn der Phosgenierung als Säurefänger eingesetzt werden. Aber in diesem Fall setzt die CO₂-Entwicklung – und damit das Austreiben von Phosgen – wesentlich zeitiger ein als beim Zulauf einer wäßrigen Alkalicarbonat-Lösung nach dem ca. 50%igen Umsatz des Iminostilbens.

Die wäßrigen Lösungen der Alkalicarbonat- oder die wäßrigen Suspensionen der Alkalihydrogencarbonate oder Erdalkalicarbonat sind für großtechnische Phosgenierungen (Ansatzgröße bis 600 kg Iminostilben) deshalb nicht sonderlich geeignet.

Eine spezielle Ausführungsform der Erfindung besteht jedoch darin, daß man nach dem ca. 50%igen Umsatz des Iminostilbens eine wäßrige Suspension eines Erdalkalioxydes – vorzugsweise CaO oder MgO – bzw. Erdalkalihydroxydes zulaufen läßt. Für ein Äquivalent Iminostilben setzt man 0,55–1,00 Äquivalente Base ein – vorzugsweise jedoch nur 0,55–0,75 Äquivalente Base. Beispielsweise benötigt man für ein mol Iminostilben 0,55–0,75 mol NaOH, KOH oder NH₃ bzw. 0,28–0,38 mol CaO.

Eine weitere besondere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht auch darin, daß man bereits nach ca. 10–20%igem Umsatz des Iminostilbens mit dem Zulauf der wäßrigen Basenlösung beginnt, wobei man die Einleitungsgeschwindigkeit des Phosgens und die Zulaufgeschwindigkeit der wäßrigen Base so regelt, daß der pH-Wert der Reaktionsmischung nie in den alkalischen Bereich abglenkt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

160 g Iminostilben (I) (0,835 mol) werden in 800 ml Toluol suspendiert. Diese Suspension wird auf 35–40°C erwärmt. In die gerührte Suspension leitet man Phosgen ein. Die Reaktion ist leicht exotherm. Die Temperatur der Reaktionsmischung steigt auf ungefähr 50°C an. Bei großtechnischen Ansätzen wird die Temperatur der Reaktionsmischung durch Kühlung bei 40–50°C gehalten.

Nach dem 50%igem Umsatz (ca. 1,5 Std. Reaktionszeit) des Iminostilbens zum 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/azepin (II) steigt die Temperatur der Reaktionsmischung nicht mehr an, und die Iminostilben-Farbe ist verschwunden. Unter ständigem weiteren Einleiten von Phosgen beginnt man an diesem Punkt mit dem langsamen Zulauf von verdünnter Natronlauge (20 g NaOH = 0,50 mol, gelöst in 150 ml Wasser).

Der Zulauf der Lauge ist nach 30–45 Minuten beendet. Das Iminostilben-Hydrochlorid geht in Lösung. Es wird weiter Phosgen eingeleitet, bis kein Iminostilben mehr nachweisbar ist. Es werden dann 100 ml Wasser zugesetzt.

Anschließend heizt man die Reaktionsmischung, die den pH-Wert 1 besitzt, langsam von 50°C auf 80–90°C an. Überschüssiges Phosgen wird unter diesen Bedingungen schnell hydrolytisch zersetzt.

Sobald die Reaktionsmischung phosgenfrei ist, wird die untere wäßrige saure Phase abgetrennt und verworfen.

Die organische Phase läßt man nun bei 40–80°C in 260 ml wäßrigen 25%igen Ammoniak einlaufen (Laborautoklav). Das Gefäß wird verschlossen, und das Reaktionsgemisch wird 2 Std. bei 80–90°C gerührt. Nach dem Abkühlen und der Zugabe von 150 ml Wasser wird das 5-Carbamoyl-5H-dibenz/b,f/azepin (III) abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 188–193 g Carbamazepin (III), 96–98% d. Th. F. 189–192°C.

Die Kristallisation aus Methanol–Wasser unter Zusatz von Aktivkohle liefert ein Produkt in pharmazeutischer Reinheit (Einzelverunreinigung unter 0,01%).

Beispiel 2

160 g Iminostilben werden in 800 ml Toluol suspendiert. In diese Suspension wird nach Beispiel 1 bei 35–40°C Phosgen eingeleitet. Nach dem 50%igen Umsatz des Iminostilbens beginnt man mit dem langsamen Zulauf von 70 ml 12,7%igem Ammoniakwasser (Dichte = 0,95 g/cm³ bei 15°C; 0,50 mol NH₃), wobei die Phosgeneinleitung ständig fortgesetzt wird. Das verdünnte Ammoniakwasser wird in ca. 1 Std. zugetropft.

Anschließend wird die Phosgeneinleitung bis zum vollständigen Umsatz des Iminostilbens fortgesetzt. Danach wird die Reaktionslösung langsam von ca. 50°C auf 80–90°C angeheizt und bei dieser Temperatur gerührt, bis kein Phosgen mehr nachweisbar ist (Dauer der Entgiftung ca. 1 Std.). Die entgiftete Reaktionsmischung wird mit 100 ml Wasser versetzt, um das Ammoniumchlorid zu lösen.

Danach werden 4 g Aktivkohle zugegeben. Die Mischung wird eine weitere Stunde bei 80–90°C gerührt und anschließend filtriert. Die Kohle wird mit 50 ml heißem Toluol gewaschen. Vom Filtrat wird die saure wäßrige Phase abgetrennt und verworfen. Die toluenische Lösung wird nach Beispiel 1 behandelt.

Ausbeute: 190–193 g Carbamazepin (III), 97–98% d. Th. F. 189–192°C.

Beispiel 3

160 g Iminostilben werden in 800 ml Chlorbenzen suspendiert. Diese Suspension wird nach Beispiel 1 mit Phosgen behandelt. Nach dem 50%igen Umsatz des Iminostilbens beginnt man mit dem Zulauf von verdünnter Kalilauge (30 g KOH = 0,55 mol, gelöst in 170 ml Wasser). Die Lauge wird unter weiterer Phosgeneinleitung in ungefähr 45 Minuten zugetropft. Während der Phosgenierung wird die Temperatur bei 35–45°C gehalten, vorzugsweise bei 34–40°C. Aufgrund der besseren Löslichkeit des 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/azepins (II) in Chlorbenzen (gegenüber Toluol) kann bei ca. 40°C gearbeitet werden, ohne das das Reaktionsprodukt zu kristallisieren beginnt. In Toluol muß unterhalb von 40°C mit der Kristallisation des Chlorcarbonyliminostilbens (II) gerechnet werden. Nach dem vollständigen Umsatz des Iminostilbens wird die Reaktionsmischung wie in Beispiel 1 oder 2 entgiftet.

Um das gebildete KCl in Lösung zu halten, werden 80 ml Wasser zugesetzt.

Die Reaktionsmischung wird anschließend mit 4 g Aktivkohle versetzt, 1 Stunde bei 80–90°C gerührt und danach filtriert. Die Kohle wird mit 50 ml heißem Chlorbenzen gewaschen. Die wäßrige Phase wird bei 80–90°C (eventuell unter Zusatz eines oberflächenaktiven Stoffes zur Brechung der Emulsionsschicht) abgetrennt und verworfen.

Die Chlorbenzenphase wird nach Beispiel 1 amidiert.

Ausbeute: 190–193 g Carbamazepin (III), 97–98% d. Th. F. 189–191°C.

Beispiel 4

160 g Iminostilben werden in 800 ml Chlorbenzen suspendiert und bei 35–50°C mit Phosgen behandelt, bis die Iminostilben-Farbe verschwunden ist. Zu dem annähernd äquimolekularen Gemisch aus 5-Chlorcarbonyl-5H-dibenz/b,f/azepin (II) und Iminostilben-Hydrochlorid tropft man unter weiterer Phosgeneinleitung innerhalb von 1 Std. eine Lösung von 41 g (0,50 mol) Natriumacetat in 150 ml Wasser, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung auf 40°C absinken darf.

Nach dem Zulauf der Acetatlösung wird bei 40–45°C weiter Phosgen eingeleitet bis zum vollständigen Umsatz des Iminostilbens. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 80–90°C angeheizt und entgiftet. Die phosgenfreie Reaktionsmischung wird in einen Scheidetrichter überführt. Nach der Abtrennung der nach Essigsäure riechenden wäßrigen Phase wird die Chlorbenzenlösung wie in Beispiel 1 bis 3 beschrieben amidiert.

Ausbeute: 192–194 g Carbamazepin (III), 98–99% d. Th. F. 188–190°C.

Beispiel 5

160 g Iminostilben werden in 800 ml Toluol suspendiert und nach Beispiel 1 mit Phosgen umgesetzt. Nach dem 50%igen Umsatz des Iminostilbens beginnt man bei ca. 40°C unter weiterer Phosgeneinleitung mit der langsamen Zudosierung von 14 g (0,25 mol) CaO in 170 ml Wasser (diese Suspension wird gerührt, um sie homogen zu halten). Die Zugabe der CaO–Wasser-Suspension erfolgt in ca. 45 Minuten.

Anschließend wird bis zum totalen Iminostilben-Umsatz weiter Phosgen eingeleitet, wobei nach Möglichkeit bei 40–45°C gearbeitet wird. Die Reaktionsmischung wird wie beschrieben entgiftet und danach wie in Beispiel 1 beschrieben amidiert.

Ausbeute: 195–196 g Carbamazepin (III), 99–100% d. Th. F. 189–191°C.

Beispiel 6

160 g Iminostilben werden in 800 ml Toluol suspendiert. Bei ca. 40°C beginnt man mit dem Einleiten des Phosgens. Nach ca. 10–20%igem Umsatz des Iminostilbens erfolgt die langsame Zudosierung von verdünnter Natronlauge (24 g NaOH = 0,60 mol, gelöst in 200 ml Wasser). Die Geschwindigkeit der Phosgenierung und die zudosierte Menge der verdünnten Natronlauge werden so aufeinander eingeregelt, daß der pH-Wert der Reaktionsmischung während der Laugezugabe nie in den alkalischen Bereich abgleitet. Die Phosgenierung wird bei 40–50°C durchgeführt.

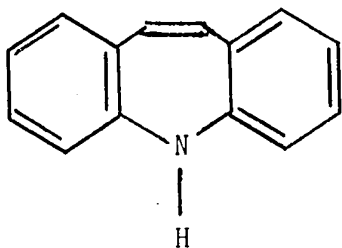
Nach dem vollständigen Umsatz des Iminostilbens wird nach Beispiel 1 unter Zusatz von 1,5 g Benzyl-octyl-dimethylammonium-chlorid amidiert, wobei bereits nach 1 Std. Reaktionszeit ein vollständiger Umsatz erreicht ist.

Ausbeute: 192–194 g Carbamazepin (III), 98% d. Th. f. 189–192°C.

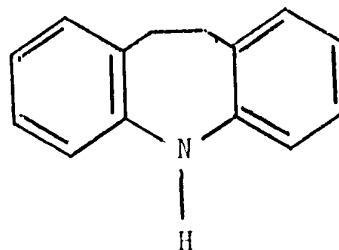
Formelschema

- 7 -

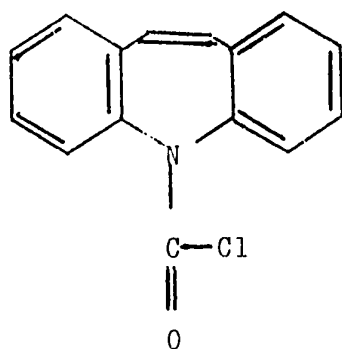
Formel I



Formel IV.



Formel II



Formel III

