

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94118

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.08.69 (P. 135404)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 41/08

Int. Cl.². C07D 228/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Jon Wyeth and Brother Limited, Taplow,
Maidenhead (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych sześciowodoro-1H-azepiny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych sześciowodoro-1H-azepiny.

Związki zawierające pierścień azepiny znane są od pewnego czasu jako wykazujące aktywność farmaceutyczną, a w szczególności działanie znieczulające. Na przykład, jednym dobrze znanym środkiem znieczulającym tego typu jest ester etylowy kwasu 1-metylo-4-fenylosześciowodoroazepinokarboksylowego-4, występujący pod nazwą etoheptazyny, nie powodujący nałogu.

Stwierdzono, że nowy szereg sześciowodoroazepin przejawia zwykle aktywność farmaceutyczną, a zwłaszcza własność znieczulenia lub przeciwdziałania wobec środków znieczulających. Są to sześciowodoroazepiny podstawione w pozycji 3 lub 4 zarówno przez niższą grupę alkilową jak i rodnik fenyłowy, który z kolei jest podstawiony w pozycji meta zawierającym tlen podstawnikiem takim, jak grupy: hydroksy, niższa alkoksy, benzyloksy lub niższa alkanoiloksy.

Niektóre ze związków, w szczególności te, które podane w przykładzie XXXIV, wykazują nową, dawniej nieznaną, a bardzo interesującą kombinację działania znieczulającego i przeciwdziałającego wobec środków znieczulających. Ponadto niektóre z tych nowych związków można stosować jako produkty pośrednie w otrzymywaniu podobnych związków.

Nowe związki są to pochodne sześciowodoroazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, rodnik benzyłowy albo niższy rodnik alkanoilowy, R² oznacza niższy rodnik alkilowy, R³ oznacza atom wodoru, niższy alkil, alkenyl, alkinył, cyklopropylometyl, niższy alkanoil, alkoksy, karbonyl, formyl, grupę fenacylową, albo fenetylową, która może być podstawiona w pierścieniu benzenowym, lub też rodnik β-benzoiloetyłowy, który może być podstawiony w pierścieniu benzenowym, n jest liczbą całkowitą, 3 albo 4, m jest 0 lub liczbą całkowitą 1 z zastrzeżeniem, że n + m jest zawsze równe 4, R oznacza atom wodoru albo niższy rodnik alkilowy wtedy, gdy m jest 0, względnie tylko atomem wodoru, gdy m jest 1, określenie „niższy” znaczy, że rodnik zawiera do 6, korzystnie do 4 atomów węgla oraz ich sole addycyjne z kwasami i czwartorzędowe sole amoniowe.

Jeżeli R jest atomem wodoru, wówczas w cząsteczce jest tylko jeden węgiel asymetryczny, a więc związki o wzorze 1 występują zarówno jako optycznie czynne izomery jak również mieszaniny racemiczne, natomiast gdy R jest niższym rodnikiem alkilowym, wówczas, są dwa asymetryczne atomy węgla, a co za tym idzie występują wszystkie optyczne izomery jak również mieszaniny racemiczne. Jeżeli jest pożądany jeden izomer optyczny, wówczas rozdzielanie mieszaniny można przeprowadzić stosując metody znane *per se*.

Jeżeli n jest równe 3, zaś m równe jest 1, wówczas są to 1, 4, 4- trójpodstawione sześciowodorazepiny o ogólnym wzorze 2, gdy zaś n jest 4 i m jest 0 – wtedy są to 1,2,3,3-czteropodstawione sześciowodorazepiny o ogólnym wzorze 3, w których to wzorach R, R¹, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie. Dla nazwy związków o wyżej podanych wzorach ogólnych przyjęto jako podstawioną jednostkę pierścień sześciowodoro-1H-azepinowy, przy czym numeracja w tym pierścieniu zaczyna się od atomu azotu.

Przykładami takich związków są:

3-(m-metoksyfenilo)-1-metylo-3-propylosześciowodoro-1H-azepina,

3-(m-metoksyfenilo)-1,3-dwumetylosześciowodoro-1H-azepina,

3-(m-hydroksyfenilo)-1-metylo-3-propylosześciowodoro-1H-azepina,

3-(m-hydroksyfenilo)-1,3-dwumetylosześciowodoro-1H-azepina.

Oczywistym jest, że ostatnie dwa związki mogą być nazwane inaczej, mianowicie przyjmując jako podstawową jednostkę m – hydroksyfenol. Na przykład ostatni związek można nazwać, zgodnie z nomenklaturą Chemical Abstracts, m – (sześciowodoro-1-3-dwumetylo-1H-azepinylo-2-)-fenolem.

Korzystnymi związkami o ogólnych wzorach 2 i 3 są sześciowodoro-1H-azepiny, w których R oznacza wodór lub metyl, R¹ oznacza wodór, metyl lub acetyl, R² oznacza metyl, etyl, n – propyl, izo – propyl lub n – butyl, zaś R³ oznacza wodór, metyl, etyl, n – propyl, allyl, 3-metylobutenyl-2 (ogólnie znany jako dwumetyloallyl) propyl, cyklopropylometyl, fenacyl, fenetyl, p-aminofenetyl, benzoiloetyl β-(p-chlorobenzoiloetyl), etoksykarbonyl, lub formyl.

Sposób według wynalazku, dotyczący wytwarzania sześciowodoro-1H-azepiny o ogólnym wzorze 1, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenia, polega na tym, że związek o wzorze 22, w którym X–Y oznacza grupę $N = \overset{R}{C} -$, Y¹ oznacza grupę $-CH_2 -$ a Z oznacza grupę R^2 , lub X–Y oznacza grupę $R^3 - N - CH_2 -$, Y¹ oznacza grupę $-CH_2 -$ zaś Z oznacza grupę $-C(=O) - R^4$, lub X–Y oznacza grupę $R^3 - N - CH_2 -$, Y¹ oznacza grupę $-CH_2 -$ zaś Z oznacza

grupę R^2 , przy czym R, R¹ i R² i R³ mają znaczenie podane wyżej zaś R⁴ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, p oznacza liczbę 2 lub 3, zaś m oznacza liczbę 0 lub 1, przy czym m + n jest równe 3, redukuje się, zaś produkt redukcji poddaje się według wyboru takim reakcjom jak alkilowanie, hydroliza, hydrogenizacja i acylowanie i/lub, jeśli to pożądane wolną zasadę przekształca się w jej sól addycyjną z kwasem lub w czwartorzędową sól amoniową, lub sól addycyjną z kwasem przekształca się w jej wolną zasadę.

Chociaż termin hydroliza został użyty na określenie konwersji grupy OR¹, w której R¹ oznacza alkil do odpowiedniego związku w którym R¹ oznacza wodór, zaś termin hydrogenizacja został użyty na przedstawienie konwersji związku w którym R¹ oznacza benzyl do związku w którym R¹ oznacza wodór te obydwa procesy określono w zastrzeżeniach patentowych jako jeden proces i nazwano odeterowaniem związku w którym R¹ oznacza alkil lub benzyl do związku, w którym R¹ oznacza wodór.

Związki o wyżej podanym wzorze 1, w którym R¹ nie jest alkanoilem i R³ nie jest wodorem lub niższym rodnikiem alkanoilowym wytwarza się przez alkilowanie związku o ogólnym wzorze 4.

Określenie „alkilowanie” używa się tu w znaczeniu przyłączenia do atomu azotu pierścienia sześciowodorazepiny rodnika R³, wybranego z grupy następującej: alkilowej, alkenylowej, alkinyłowej, cyklopropylometylowej, fenocyłowej, fenetyłowej (który może być podstawiony w pierścieniu benzenowym) lub β-benzoiloetyłowej) który może być podstawiony w pierścieniu benzenowym. Wiele jest znanych metod alkilowania związków można więc zastosować najodpowiedniejszą do otrzymania pożądanego związku, na ogół jednak daje się pierwszeństwo następującym metodom:

Związek o ogólnym wzorze 4, w którym R¹ nie jest niższym alkanoilem, poddaje się reakcji z halogenkiem alkilowym o ogólnym wzorze R³ Hal, w którym R³ ma znaczenie wyżej podane, lecz nie jest niższym alkanoilem lub formylem, a Hal oznacza atom chlorowca. Reakcję prowadzi się korzystnie w organicznym rozpuszczalniku w obecności akceptora kwasu takiego jak węgiel metalu alkalicznego (np. węgiel potasu) w temperaturze 25–100°C najkorzystniej w 80–100°C.

Grupę 1-metylową wprowadza się do związku o ogólnym wzorze 4, w którym R , R^1 , R^2 , n i m mają wyżej podane znaczenie prowadząc metylowanie w środowisku redukującym, na przykład, stosując formaldehyd i wodór w obecności katalizatora uwodorniania.

Związki o wzorze ogólnym 1, w którym $n = 4$, $m = 0$, R^1 oznacza rodnik alkilowy lub benzylowy, R^2 oznacza niższy rodnik alkilowy, R^3 oznacza niższy alkil, alkenyl, alkinył, cyklopropylometyl, fenetyl, a R oznacza atom wodoru wytwarza się przez alkilowanie sześciowodoro-2H-azepinonu-2 o ogólnych wzorach 5 i 6 i redukcję grupy ketonowej do grupy metylenowej.

Na przykład, sześciowodoro-2H-azepinon-2 można przeprowadzić w sól metalu alkalicznego (działając np. sodem, amidkiem sodu lub wodorkiem sodu) po czym sól tę poddaje się reakcji z halogenkiem o ogólnym wzorze $R^3 - Hal$, w którym R^3 oznacza niższy alkil, alkenyl, alkinył, cyklopropylometyl lub fenetyl, a następnie redukuje się alkilowany w pozycji 1 sześciowodoro-2H-azepinon-2.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 nie jest wodorem, zaś R^3 oznacza niższy rodnik alkanoilowy wytwarza się przez acylowanie odpowiedniego związku o ogólnym wzorze 4, w którym R^1 nie jest wodorem.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R^3 jest rodnikiem formylowym, wytwarza się przez formylowanie odpowiedniego związku o ogólnym wzorze 4. Wśród wielu znanych metod formylowania, najkorzystniejsza polega na ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną związku o wzorze 4 z kwasem mrówkowym. Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 jest niższym alkanolem, wytwarza się przez acylowanie odpowiedniego związku, w którym R^1 oznacza wodór.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R , R^2 , R^3 , n i m mają znaczenie podane poprzednio, zaś R^1 oznacza atom wodoru wytwarza się ze związków o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza niższy alkil lub benzyl, przez rozszczepienie grupy eterowej w znany sposób, np. traktując etery niższych alkilów lub benzylu bromowodorem lub trójbromkiem boru bądź poddając etery benzylowe hydrogenolizie.

Jeżeli jest to pożądane, to otrzymany produkt można po tym acylować (np. bezwodnikiem octowym), aby uzyskać związek, w którym R^1 oznacza niższy rodnik alkanoilowy.

Na schemacie 1 przedstawiono sposób wytwarzania związku o wzorze 3. W występujących w tym schemacie wzorach R^2 i Hal są podstawnikami określonymi wyżej, R^1 oznacza niższy alkil i Alk oznacza niższy rodnik alkilowy, korzystnie etyl.

Podstawiony nityl alifatyczny o wzorze 7, poddaje się reakcji z sodem w ciekłym amoniaku, a następnie działaniu chlorowcomasałnaualkilu (korzystnie 4-jednomasałnu etylu) w celu uzyskania nitylo-estru o wzorze 8, który redukuje się, korzystnie np. wodorem w obecności palladu na węglu drzewnym stosując temperaturę pokojową i ciśnienie około $3,5 \text{ kG/cm}^2$, w rozpuszczalniku takim jak alkohol metylowy zawierający kwas siarkowy. Można też redukować nitylo-ester wodorem w obecności niklu Raneya w temperaturze $100-150^\circ\text{C}$ i przy ciśnieniu $56,2$ do 84 kG/cm^2 stosując rozpuszczalnik taki jak cykloheksan.

W niskich temperaturach reakcja prowadzi do utworzenia produktu o otwartym łańcuchu o wzorze 9, podczas gdy wyższe temperatury powodują powstawanie produktu o wzorze 5. Zgodnie z tym, produkt o wzorze 9 ogrzewa się np. w rozpuszczalniku takim jak wrzący toluen lub dziesięciowodoronaftalen albo też z etanolem sodowym w bezwodnym alkoholu i uzyskuje sześciowodoro-2H-azepinon-2 o wzorze 5. Uzyskany sześciowodoro-2H-azepinon-2 redukuje się np. dwuwodoro-bis-2-metoksyetoksy) -glinianem sodowym albo wodorkiem litowo-glinowym i otrzymuje związek o wzorze 3, w którym R i R^3 są atomami wodoru. Można też przeprowadzić bezpośrednio alkilowanie, a następnie redukcję uzyskując sześciowodoroazepinę o ogólnym wzorze 3 w którym R oznacza wodór, zaś R^3 oznacza niższy alkil, alkenyl, alkinył, cyklopropylometylen albo fenyletyl.

Gdy otrzyma się związek o wzorze 3, w którym R^1 oznacza niższą grupę alkilową, można go przeprowadzić w odpowiadający mu związek, w którym R^1 oznacza wodór, taką przemianę można uzyskać rozszczepiając grupę eterową w wyżej podany sposób.

Związek o ogólnym wzorze 3, w którym R i R^3 oznaczają atom wodoru, a R^1 oznacza niższy rodnik alkilowy lub benzylowy przedstawia schemat 2. Podstawiony aromatyczny nityl o wzorze 7 poddaje się reakcji w sposób podobny do stosowanego w metodzie poprzedniej, lecz stosuje się na przykład 4-jodobutylnityl, co daje dwunitryl o wzorze 10.

Dwunitryl ten poddaje się hydrolizie (np. wobec uwodnionego wodorotlenku metalu alkalicznego) i otrzymuje amido-kwas o wzorze 11. Amido-kwas redukuje się (np. wodorkiem litowo-glinowym) do związku amino-hydroksylowego o wzorze 12, do którego wprowadza się chlorowec (np. działaniem chlorku tionylu) a po tym, w obecności zasady (np. węglanu metalu alkalicznego), przeprowadza w związek cykliczny, otrzymując pożądany związek o ogólnym wzorze 3.

Schemat 3, przedstawia powstawanie związku o wzorze 3, w którym produktem wyjściowym jest podstawiony ester alifatyczny o wzorze 13. Ester ten poddaje się reakcji np. z sodem w ciekłym amoniaku, a następnie działaniu 4-jodobutylnitylu i otrzymuje nitylo-ester o wzorze 14, który przeprowadza się

w związek cykliczny, w sposób wyżej opisany otrzymując sześciowodoro-2H-azepinon-2 o wzorze 6. Produkt ten redukuje się do związku o wzorze 3, w którym R i R³ oznaczają atomy wodoru. Związek o wzorze 6 można także alkilować i następnie redukować do związku o wzorze 3, w którym R oznacza wodór i R³ oznacza niższy alkil, alkenyl, alkinył, cyklopropylometyl lub fenetyl.

Zgodnie ze schematem 4 podstawiony ester alifatyczny o wzorze 13 poddaje się reakcji, na przykład z N-(4-jodobutylo) ftalimidem o wzorze 15 i otrzymuje związek o ogólnym wzorze 16 który po usunięciu zabezpieczającej grupy ftaloilowej poddaje się cyklizacji uzyskując związek o wzorze 6. Redukcja związku 6 prowadzi do uzyskania produktu o ogólnym wzorze 3, w którym R i R³ oznaczają atomy wodoru. Alkilowanie natomiast związku o wzorze 6 i następująca po tym redukcja prowadzi do związku o wzorze 3, w którym R oznacza wodór, zaś R³ oznacza niższy alkil, alkenyl, alkinył, cyklopropylometyl lub fenetyl.

Otrzymaną którąkolwiek z powyższych metod sześciowodoroazepinę można ewentualnie przeprowadzić w inną pożądaną pochodną którymkolwiek z wyżej omówionych sposobów.

Na schemacie 6 przedstawiono powstawanie związku o wzorze 3 w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy, R¹ oznacza niższy rodnik alkilowy lub benzylowy, a R³ oznacza atom wodoru.

Związek o ogólnym wzorze 7, otrzymany w znany w tej dziedzinie sposób, przeprowadza się w pochodną zawierającą metal alkaliczny (np. przez reakcję z amidkiem metalu alkalicznego), następnie działa się dwuchlorowcobutanem (np. 1-bromo-4-chlorobutanem). Otrzymany związek o ogólnym wzorze 17 cyklizuje się z utworzeniem nienasyconego związku o ogólnym wzorze 18 przez reakcję z odczynnikami Grignarda. Następnie przeprowadzona redukcja daje związek o ogólnym wzorze 3, w którym R³ oznacza wodór; to znaczy związek o wzorze 19. Wytworzoną w ten sposób, sześciowodoroazepinę można ewentualnie przeprowadzić w inną pożądaną pochodną jednym z wyżej opisanych sposobów.

Związki o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ oznacza niższy rodnik alkilowy, a R³ nie jest wodorem, wytwarza się przez redukcję sześciowodoro-1H-azepiny o ogólnym wzorze 20, w którym R¹ i R³ są podstawnikami określonymi wyżej, a R⁴ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy zawierający 1–5 atomów węgla. Redukcję można prowadzić, na przykład przez ogrzewanie z hydrazyną w roztworze alkalicznym (np. w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego w rozpuszczalniku organicznym, takim jak glikol dwuetylenowy. W celu zredukowania grupy ketonowej do grupy metylenowej można stosować inne metody redukcji znane jako takie, np. reakcję związku o ogólnym wzorze 2 z etanodwutiolem i następnie hydrogenolizę grup merkaptalowych w obecności niklu Raney's, albo reakcję związku o ogólnym wzorze 2, z p-toluenosulfonylohydrazyną i następnie redukcją, na przykład borowodorkiem sodowym lub wodorkiem litowo-glinowym.

W związku o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ oznacza niższy rodnik alkilowy, a R³ oznacza rodnik metylowy można odszczepić grupę metylową przy atomie azotu. Otrzymuje się wówczas związek, w którym R³ oznacza wodór. Odmetylowanie można prowadzić, na przykład stosując bromek cyjanu lub chloromrówczan etylowy. Związek ten można ewentualnie przeprowadzić w innych związek o tym samym wzorze ogólnym, za pomocą metod opisanych wyżej.

Wyjściową substancję o ogólnym wzorze 20, w którym R⁴ oznacza rodnik alkilowy, zawierający 1–5 atomów węgla wytwarza się w sposób omówiony w opisanych patentowych St.Zjedn.Am. nr 2,775, 583 i nr 2, 740, 779. Metodę tę przedstawia schemat 7.

Związki wyjściowe o ogólnym wzorze 20, w którym R⁴ oznacza atom wodoru otrzymuje się przez redukcję związków o wzorze 20, w którym rodnik COR⁴ został zastąpiony przez CN (związki te wytwarza się w sposób podany w wyżej wymienionych amerykańskich patentach) na przykład przez częściową redukcję wodorkiem litowo-glinowym lub wodorkiem trójalkoksy-litowo-glinowym) Quarterly Reviewa 20, 177(1966).

Oczywistym jest, że związki wytworzone sposobem według wynalazku, otrzymane za pomocą opisanych reakcji są mieszaninami racemicznymi. Jeżeli pożądaną są czyste izomery optycznie aktywne, wówczas można je otrzymać przez rozdzielenie mieszaniny racemicznej metodami znanymi w tej dziedzinie.

W przypadku wytwarzania soli addycyjnej związku o ogólnym wzorze 1 na związek ten działa się kwasem farmaceutycznie dopuszczalnym, np. kwasem solnym, siarkowym lub maleinowym. Podobnie można wytwarzać wolne zasady zubożając sól addycyjną z kwasem, na przykład węglanem metalu alkalicznego. Czwartorzędową sól amoniową wytwarza się poddając reakcji wolną zasadę z chlorowcoalkilem.

Substancje reagujące stosowane w poprzednich reakcjach albo są dostępnymi związkami znanymi, albo można je wytwarzać metodami znanymi w tej dziedzinie, bądź też są to pochodne tych związków. Pochodne te można otrzymać za pomocą dobrze znanych procesów chemicznych wychodząc z odpowiednich substancji i stosując metody w literaturze chemicznej dla znanych związków.

Związki o wzorze 1 stosuje się w postaci środków farmaceutycznych, to samo dotyczy soli addycyjnych

z kwasami i czwartorzędowych soli aminiowych wraz z farmaceutycznie dopuszczalnym nośnikiem. Nośnik może być ciałem stałym, cieczą lub może mieć konsystencję kremu. Można stosować każdy odpowiedni znany w tej dziedzinie nośnik. Kompozycja może mieć postać tabletek, kapsułek lub roztworu.

Nowe i dotąd nieznanne związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują cenne działanie farmakologiczne albo są produktami pośrednimi w procesie otrzymywania podobnych związków.

W szczególności te nowe związki w standartowych postaciach farmakologicznych wykazują zdolność zmniejszania bólu, a więc mogą być pożyteczne jako środki znieczulające. Ponadto niektóre z tych związków wykazują zdolność przeciwdziałania narkotycznym środkom znieczulającym.

Ocenę farmakologiczną działania *in vivo* związków o wzorze 1 prowadzono za pomocą badania na myszach, opracowaną przez Haffnes metodą „klamerki zaciskowej ogona” (the tail clip method) patrz F. Haffner, Deutsch Med. Wschr. 55, 731 (1929) albo metodą „promieniowania ciepła na ogon” (the radiant heat on tail method) (D'Amour — Smith'a) J. Pharmacol. 72—74 (1941).

Przeciwdziałanie wobec środków znieczulających można badać metodą Casy i in. J. Pharm Pharmacol 20, 768 (1968).

Związki otrzymane sposobem według wynalazku podane w prowadzonych testach doustnie i/lub w zastrzyku stosując dawki około 10 do 200 mg/kg wykazują działanie znieczulające. Gdy związki te używa się jako środki znieczulające, wówczas można je podawać zwierzętom ciepłokrwistym np. myszom, szczurom, królikom, psom, kotom, lub małpom, same lub w połączeniu z farmakologicznie dopuszczalnymi nośnikami. O stosunku ilościowym składników w gotowym preparacie decydują rozpuszczalność i charakter chemiczny związków, obrana droga podawania leku i standartowa praktyka biologiczna. Na przykład, można je podawać doustnie w postaci zawierającej taką substancję wiążącą jak np. skrobia, mleko lub cukier. Można je także podawać doustnie w postaci roztworów albo zastrzykiwać pozajelitowo.

Dla podawania drogą pozajelitową związki te przygotowują się w postaci wyjąłowionych roztworów lub zawiesin zawierających inne substancje rozpuszczone, na przykład sól lub glukozę w ilości wystarczającej do utworzenia roztworu izotonicznego.

Dawkowanie związków zmienia się zależnie od sposobu podawania i od poszczególnego związku wybranego oraz od poszczególnego podmiotu traktowanego tym lekiem. Zazwyczaj, stosowanie rozpoczyna się od małych dawek, znacznie mniejszych niż optymalna dawka związku. Następnie dawkę podwyższa się stosując małe zwiększenia aż do uzyskania optymalnego efektu w danych okolicznościach.

Na ogół korzystnie jest podawać substancję czynną zachowując poziom stężeń, który zwykle daje wyniki skuteczne nie powodując szkodliwych albo zgubnych skutków ubocznych.

P r z y k ł a d 1. 3-(m-metoksyfenilo)-3-propylosześciowodoro-1H-azepina

a) 2-(m-metoksyfenilo)-pentanonitryl (75,6 g, (0,4 mola) w suchym eterze (200 ml) dodano do mieszanej zawiesiny amidku sodu (z 9,4 g sodu) w ciekłym amoniaku (400 ml). Mieszaninę mieszano w ciągu 30 minut, a po tym dodano po kropli 4-jodomaślan etylu (99,25 g) (0,4 mola) w suchym eterze (200 ml). Mieszaninę mieszano w temperaturze roszenia ciekłego amoniaku w ciągu 5 godzin. Dodano chlorek amonu (10 g) i pozostawiono mieszaninę do ogrzania się do temperatury pokojowej. Dodano wodę (300 ml) oddzielono warstwę organiczną, przemyto wodą, 2N kwasem siarkowym i wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu i usunięciu eteru, produkt oddestylowano otrzymując 77,6 g estru etylowego kwasu 4-cyjano-4-(m-metoksyfenilo)-heptanokarboksylowego o temperaturze wrzenia 156—175°C przy 0,02 mm n_D^{23} 1,5020.

Ester etylowy kwasu 4-cyjano-4-(m-metoksyfenilo)heptanokarboksylowego można także otrzymać hydrolizując 5-cyjano-5-(m-metoksyfenilo)oktanonitryl za pomocą mieszaniny kwas siarkowy/alkohol etylowy (10 obj/obj.) w ciągu 30 godzin.

b) Ester etylowy kwasu 4-cyjano-4-(m-metoksyfenilo)heptanokarboksylowego-1 (32,0 g) uwodorniono w ciągu 18 godzin w cykloheksanie (400 ml) wobec katalizatora niklowego (około 8 g) przy początkowym ciśnieniu 84,4 kG/cm² (1200 p.s.i.) i końcowej temperaturze 140°C.

Po usunięciu katalizatora i odparowaniu cykloheksanonu pozostał bezbarwny lepki olej, który przekrystalizowano z octanu etylu, uzyskując 18,3 g bezbarwnych igieł 6-(m-metoksyfenilo)-6-propylosześciowodoro-2H-azepinonu-2, o temperaturze topnienia 109—110°C.

Gdy redukcję przeprowadzono w niższej temperaturze produkt składał się głównie z estru etylowego kwasu 4-amino-metylo-4-(m-metoksyfenilo)-heptanokarboksylowego-1. Cyklizację tego związku prowadzi się ogrzewając go z dekaliną pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin albo ogrzewając pod chłodnicą zwrotną z roztworem etanolanu sodowego w alkoholu absolutnym.

c) 3-(m-metoksyfenilo)-3-propylosześciowodoro-2H-azepinon-2 (12 g) w suchym czterowodorofuranie (200 ml) dodano kroplami do mieszanej zawiesiny wodoru litowo-glinowego (12 g) w eterze (200 ml) po tym mieszaninę reakcyjną mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozłożono dodając wodę (12 ml) 2N wodorotlenek sodowy (24 ml), a następnie znów wodę (12 ml).

Wytrącone substancje organiczne odsączono, rozpuszczalniki usunięto i pozostały bezbarwny olej oddestylowano uzyskując 9,8 g 3-(m-metoksyfenylo)-3-propylosześciowodoro-1H-azepiny o temperaturze wrzenia 123–4°C/0,15 mm.

d) Związek ten można metylować jak w przykładzie I pod (e) w celu otrzymania tego samego co w tym przykładzie produktu lub można go poddać reakcji z bromkiem allilu, co daje 1-allilo-3-(m-metoksyfenylo)-3-propylosześciowodoro-1H-azepinę.

Przykład II. 3-(m-metoksyfenylo)-1,3-dwumetylo-sześciowodoro-1H-azepina.

a) Nitril kwasu 2-(m-metoksyfenylo)-propionowego (25,2 g) poddano reakcji z amidkiem sodu (z 3,6 g sodu) w ciekłym amoniaku (300 ml) i 4-jodomaślanem etylu (38,5) zgodnie z metodą opisaną w przykładzie II pod (a). Po podobnej przeróbce produkt oddestylowano otrzymując 22,5 g estru etylowego kwasu 4-cyjano-4-(m-metoksyfenylo)-pentanokarboksylowego-1, o temperaturze wrzenia 132–142°C/0,003 mm.

b) Związek ten (15,2 g) owodorniono w obecności katalizatora niklowego (około 6 g) w cykloheksanie (250 ml) przy początkowym ciśnieniu 70,3 KG/m² (1000 p.s.i.) i końcowej temperaturze 140°C w ciągu 20 godzin.

Katalizator usunięto przez odsączenie, po usunięciu cykloheksanu uzyskano 14,1 g lepkiego oleju, który ogrzewano w dekalinie pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu przez 20 godzin. Dekalinę usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu uzyskując bezbarwne igły 6-(m-metoksyfenylo)-6-metylosześciowodoro-2H-azepinonu-2 w ilości 5,3 g o temperaturze topnienia 114–115°C.

Dalsze 2,7 g krystalicznej substancji można otrzymać przez destylację macierzystej cieczy i następnie przekrystalizowanie z octanu etylu.

c) Sześciowodoro-2H-azepinon-2 (11,7 g) w suchym czterowodorofuranie dodano do zawiesiny wodoru litowo-glinowego (12 g) w eterze (200 ml). Postępowano dalej zgodnie z procesem opisanym w przykładzie III pod (c) i otrzymany produkt oddestylowano uzyskując 8,9 g 3-(m-metoksyfenylo)-3-metylosześciowodoro-azepinę o temperaturze wrzenia 118–125°C/0,5 mm.

d) 3-(m-metoksyfenylo)-3-metylosześciowodoro-1H-azepinę (8,75 g) poddano reakcji z formaldehydem (40%, 4 ml) w obecności 1% palladu na węglu drzewnym (1,5 g) w etanolu (100 ml) wobec wodoru przy ciśnieniu 40 atm, w sposób opisany w przykładzie I pod (e). Otrzymano 3-(m-metoksyfenylo)-1,3-dwumetylo-sześciowodoro-1H-azepinę w postaci bezbarwnego oleju, w ilości 7,7 g temperatura wrzenia 106–107°C/0,4 mm Hg, n_D^{25} 1,5339. Wyniki analizy C–76,8; H–9,8; N–5,9; C₁₅H₂₃NO zawiera teoret. C–77,2; H–9,9; N–6,0%.

Chlorowodorek o temperaturze topnienia 154–5°C wytwarza się traktując propanolem-2 i roztworem chlorowodoru w eterze (Wynik analizy: C–66,7; H–8,9; N–5,0 · C₁₅H₂₃NO · HCl zawiera teoret. C–66,7; H–8,9; N–5,2%).

Przykład III. 3-(m-hydroksyfenylo)-1,3-dwumetylosześciowodoro-1H-azepina.

Produkt z przykładu II (5,1 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 48–50% kwasem bromowodorowym (50 ml) w ciągu 3 godzin. Bromowodor usunięto przy zmniejszonym ciśnieniu i pozostały olej wysuszono przez wielokrotne odparowywanie z propanolu-2. Związek podany w tytule przekrystalizowano jako bromowodorek z propanolu-2 (eteru) otrzymując 6,0 g bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 174–5°C (Wyniki analizy: C–55,8; H–7,2; N–4,4; C₁₄H₂₁ · HBr zawiera teoret. C–56,0; H–7,4; N–4,6%).

Przykład IV. 3-(m-acetoksyfenylo)-1,3-dwumetylosześciowodoro-1H-azepina.

Produkt z przykładu III (2,0 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z bezwodnikiem octowym (6 ml) i pirydyną (3 ml) w ciągu 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowano do uzyskania brunatnego oleju, który rozpuszczono w wodzie i zalkalizowano dwuwęglanem sodu. Zasadową substancję wyekstrahowano eterem, wysuszono nad siarczanem magnezu i odparowano do otrzymania bezbarwnego oleju. Olej rozpuszczono w propanolu-2 i zadano roztworem chlorowodoru w suchym eterze otrzymując chlorowodorek związku podanego w tytule. Wydajność 1,7 g, temperatura topnienia 164–5°C (wynik analizy: C–64,3; H–8,2; N–4,6 · C₁₆H₂₄NOCl zawiera teoret. C–64,55; H–8,1; N–4,7%).

Przykład V. Zastępując bromek allilu stosowany w przykładzie III pod (d) wymienionymi niżej reagentami można otrzymać następujące związki.

Reagent	Produkt
Chlorek propylu	3-(m-metoksyfenylo)-1,3-dwupropylo-sześciowodoro-1H-azepina
Bromek propionylu-2	3-(m-metoksyfenylo)-3-propylo-1)propylo-2(-sześciowodoro-1H-azepina
chlorek cyklopropylo-metylu	1-cyklopropylometylo-3-(m-metoksyfenylo)-3-propylosześciowodoro-1H-azepina
Bromek fenacylu	3-(m-metoksyfenylo)-1-fenacylo-3-propylosześciowodoro-1H-azepina
Chlorek fenetylu	3-(m-metoksyfenylo)-1-fenetylo-3-propylosześciowodoro-1H-azepina
Chlorek p-nitrofenetylu	1-(p-nitrofenetylo)-3-m-metoksyfenylo)-3-propylosześciowodoro-1H-azepina którą można zredukować do p-amino-związku
Chlorek β -benzoiloetylu	1-(β -benzoiloetylo)-3-(m-metoksyfenylo)-3-propylosześciowodoro-1H-azepina
Chlorek 3-metylobutenylu-2	3-(m-metoksyfenylo)-1-(3-metylobutenylo-2(-3-propylosześciowodoro-1H-azepina
Bromek propylu-2	3-(m-metoksyfenylo)-3-propylo-1-(propynylo-2)-sześciowodoro-1H-azepina

Przykład VI. 3-(m-acetoksyfenylo)-1-metylo-3-propylosześciowodoro-1H-azepina.

Prowadzi się proces w sposób opisany w przykładzie IV z tą różnicą że jako substancję wyjściową stosuje się 3-(m-hydroksyfenylo)-1-metylo-3-propylosześciowodoro-1H-azepinę (1,5 g); po zalkalizowaniu węglanem sodu otrzymuje się związek podany w tytule (1,36 g) temperatura wrzenia (0,01 mm/176–8°C. (Wynik analizy: C–74,8; H–9,5; N–4,8. $C_{18}H_{27}NO_2$ zawiera teoret. C–74,7; H–9,4; N–4,8%);

Przykład VII. 4-(m-metoksyfenylo)-1-metylopropylosześciowodoro-1H-azepina

Chlorowodorek 4-etylokarbonylo-4-(m-metoksyfenylo)-1-metylosześciowodoro-1H-azepiny (17,1 g) dodano podczas mieszania do roztworu wodzianu hydrazyny (184 ml 99% roztwór) i chlorowodoru hydrazyny (46,2 g) w glikolu dwuetylenowym (750 ml). Mieszaninę reakcyjną utrzymano w 120–130°C, w ciągu 3 godzin, po czym dodawano porcjami pastylki wodorotlenku potasu (85% 80 g). Gdy zakończono dodawanie wodorotlenku potasu, powoli oddestylowano wodę i hydrazynę z mieszaniny reakcyjnej aż do uzyskania temperatury wewnętrznej 220°C. Tę temperaturę utrzymywano w ciągu 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębiono, wlało do wody (1 litr) i wyekstrahowano eterem. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu i usunięciu rozpuszczalnika, otrzymano 6,8 g zasadowego oleju. Po zadaniu 1 molem kwasu fumarowego w acetonie/eterze otrzymano ogółem 5 g fumaranu 4-(m-metoksyfenylo)-1-metylo-4-propylosześciowodoro-1H-azepiny o temperaturze topnienia 153–5°C (Wyniki analizy: C–66,9; H–8,1; N–3,9. $C_{21}H_{23}NO_5$ zawiera teoret. C–66,8; H–8,3; N–3,7%).

Przykład VIII. 4-(m-hydroksyfenylo)-1-metylo-4-propylosześciowodoro-1H-azepina.

Fumaran z przykładu IX (5,5 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 48–50% kwasem bromowodorowym w ciągu 3 godzin. Nadmiar kwasu usunięto odparowując pod zmniejszonym ciśnieniem i produkt wysuszono ponownie odparowując z kilkoma porcjami butanonu-2. Po ponownym rozpuszczeniu pozostałego oleju w butanonie-2 otrzymano 4,5 g krystalicznego bromowodoru związku wymienionego w tytule; temperatura topnienia 157–9°C.

Przekrystalizowanie z acetonu(propanolu-2 spowodowało podwyższenie temperatury topnienia do 159–161°C. Wynik analizy: C–58,3; H–8,4; N–4,2; Br–24,2. $C_{16}H_{26}BrNO$ zawiera C–58,6; H–8,0; N–4,3; Br–24,4%).

Przykład IX. 4-(m-acetoksyfenylo)-1-metylo-4-propylosześciowodoro-1H-azepina

Produkt z przykładu VIII (984 mg) ogrzewano w 110°C z pirydyną (2 ml) i bezwodnikiem octowym (4 ml) w ciągu 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną zagęszczono pod zmniejszonym ciśnieniem, wlało do wody, zalkalizowano węglanem sodu i wyekstrahowano eterem. Produkt oddestylowano i otrzymano związek wymieniony w tytule o temperaturze wrzenia 140–150°C przy 10–4 mm. (wynik analizy: C–74,8; H–9,4; N–4,8; $C_{18}H_{27}NO_2$ zawiera C–74,7; H–9,4; N–4,8%).

Przykład X. Prowadząc proces w sposób opisany w przykładzie VII, lecz zastępując wyjściową substancję jednym z związków wymienionych niżej (wytworzonych w wyżej omówiony sposób) otrzymuje się następujące produkty:

Substancja wyjściowa	Produkt
4-(m-metoksyfenylo)-1-metylo-4-propylokarbonylosześciowodoro-1H-azepina	4-n-butylo-4-(m-metoksyfenylo)-1-metylosześciowodoro-1H-azepina
4-(m-metoksyfenylo)-1-metylo-4-n-pentylokarbonylosześciowodoro-1H-azepina	4-heksylo-4-(m-metoksyfenylo)-1-metylosześciowodoro-1H-azepina
4-formylo-4-(m-metoksyfenylo)-1-metylosześciowodoro-1H-azepina	4-(m-metoksyfenylo)-1,4-dwumetylosześciowodoro-1H-azepina
4-etylokarbonylo-4(m-izopropoksyfenylo)-1-metylosześciowodoro-1H-azepina	4-(m-izopropoksyfenylo)-1-metylo-4-propylosześciowodoro-1H-azepina
4-etylokarbonylo-4(m-n-butoksyfenylo)-1-metylosześciowodoro-1H-azepina	4-(m-n-butoksyfenylo)-1-metylo-4-propylosześciowodoro-1H-azepina

Przykład XI. Produkt z przykładu VII odmetylowuje się działając bromkiem cyjanu, utworzoną 4-(m-metoksyfenylo)-4-propylosześciowodoro-1H-azepinę można poddać reakcji z jednym z pośród niżej wymienionych halogenków, przy czym otrzymuje się niżej podane produkty.

Reagent	Produkt
Chlorek propylu	4-(m-metoksyfenylo)-1,4-dwupropylosześciowodoro-1H-azepina
Bromek 2-propynyłu	4-(m-metoksyfenylo-4-propylo-1-(2-propynylo)sześciowodoro-1H-azepina
Chlorek cyklopropylometylu	1-cyklopropylometylo-4-(m-metoksyfenylo)-4-propylosześciowodoro-1H-azepina
Bromek fenacylu	4-(m-metoksyfenylo)-1-fenacylo-4-propylosześciowodoro-1H-azepina
Chlorek 2-fenyletylu	4-(m-metoksyfenylo)-1-fenetylo-4-propylosześciowodoro-1H-azepina
Chlorek p-nitrofenetylu	4-(m-metoksyfenylo)-1-(p-nitrofenetylo)-4-propylosześciowodoro-1H-azepina, którą można zredukować do odpowiadającego jej p-amino związku
Chlorek - benzoiloetylu	1-(β-benzoiloetylo)-4-(m-metoksyfenylo)-4-propylosześciowodoro-1H-azepina
Chlorek 3-metylobutenylo-2	4-(m-metoksyfenylo)-1-(3-metylobutenylo-2-(4-propylenosześciowodoro-1H-azepina
Bromek allilu	1-allilo-4-(m-metoksyfenylo)-4-propylosześciowodoro-1H-azepina
Chlorek n-heksylo	1-(n-heksylo)-4-(m-metoksyfenylo)-4-propylosześciowodoro-1H-azepina

Przykład XII. 3-(m-metoksyfenilo)-2,3-dwumetylosześciowodoro-1H-azepina.

a) Nityl kwasu 2-(m-metoksyfenilo)-propionowego (64 g) dodawano mieszając do zawiesiny amidku sodu (18 g) w suchym toluenie (160 ml) w temperaturze 60°C. Po zakończeniu dodawania nitylu, wprowadzono czterowodorofuran (20 ml) i całość mieszano w temperaturze 80°C w ciągu 1 godziny, po czym w ciągu 2 godzin mieszaninę reakcyjną dodawano kroplami w atmosferze azotu do roztworu 1-bromo-4-chlorobutanu (72 g) w suchym toluenie, utrzymując temperaturę 5–10°C. Następnie doprowadzono temperaturę mieszaniny do pokojowej i mieszano w ciągu nocy.

Mieszaninę reakcyjną wiano do wody i oddzielono warstwę toluenową. Warstwę organiczną przemyto kolejno 2N kwasem solnym i wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano do ostrożnej destylacji nityl kwasu 5-chloro-1-(m-metoksyfenilo)-1-metylopentanokarboksylowego-1 w postaci bezbarwnego oleju (43,4 g); temperatura wrzenia 152–154°C przy 0,8 mm. (wynik analizy: C–67,0; H–7,3; N 5,7. $C_{14}H_{18}ClNO$ zawiera teoret. C–66,8; H–7,2; N–6,0%).

b) Chloronityl otrzymany wyżej pod (a) (3,13 g) w suchym toluenie (100 ml) dodawano do jodku metylo-magnezowego (0,0285 mola) w eterze (20 ml) w strumieniu azotu. Po zakończeniu dodawania eter oddestylowano z mieszaniny reakcyjnej aż do osiągnięcia temperatury wewnętrznej 90°C i tę temperaturę utrzymywano w ciągu 24 godzin. Po oziębieniu, mieszaninę reakcyjną wylano na mieszaninę lodu i chlorku amonu, oddzielono warstwę wodną i wyekstrahowano benzenem. Połączone warstwy organiczne wysuszone nad siarczanem magnezu i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C otrzymując lepki olej. Olej wielokrotnie ekstrahowano wrzącym eterem otrzymując żółtą żywicę, która osadzała się w propanolu-2 jako jasno żółte romby jodowodoru 3-(m-metoksyfenilo)-2,3-dwumetylo-4,5,6,7-czterowodoro-3H-azepiny (1,0 g) o temperaturze topnienia 164–168°C. Do analizy związek ponownie przekrystalizowano z propanolu-2 (Wynik analizy: C–50,35; H–6,2; N–3,8. $C_{15}H_{21}NO$ zawiera C 50,2; H–6,0; N–3,8%).

c) Jodowodorek czterowodoroazepiny (6,1 g) dodawano procjami do skraplającego się pod chłodnicą zwrotną roztworu wodoru glinowo-litowego (1,5 g) w eterze (200 ml). Po zakończeniu dodawania wprowadzono suchy czterowodorofuran (100 ml) i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny. Po oziębieniu do temperatury pokojowej spowodowano rozkład mieszaniny reakcyjnej dodając wodę (1,5 ml) i 2N wodorotlenek sodu (3 ml). Po przesączeniu i odparowaniu otrzymano olej, który oddestylowano uzyskując 3,1 g związku wymienionego w tytule w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 128–130°C przy 0,5 mm (Wynik analizy: C–77,15; H–9,9; N–5,8. $C_{15}H_{23}NO$ zawiera C–77,2; H–9,9; N–6,0%).

Powyższy olej rozpuszczono w propanolu-2 i traktowano roztworem chlorowodoru w suchym eterze. Otrzymano bezbarwne igły chlorowodoru o temperaturze topnienia 166–167°C. (Wynik analizy: C–66,8; H–8,8; N–5,0. $C_{15}H_{23}NO \cdot HCl$ zawiera C–66,7; H–9,0; N–5,2%).

Przykład XIII. 1,2,3-trójmetylo-3(m-metoksyfenilo)-sześciowodoro-1H-azepina

Azepinę z przykładu XII pod (c) (3,0 g) w bezwodnym etanolu (100 ml) zawierającym 40% roztwór formaldehydu (2 ml) uwodorniono przy początkowym ciśnieniu 3,4 kG/cm² (48 p.s.i.). Gdy teoretyczna ilość wodoru została zaabsorbowana, odsączono katalizator, otrzymując produkt w postaci oleju (2,21 g) o temperaturze wrzenia 104–110°C przy 0,01 mm. (Wynik analizy: C–78,0; H–10,2; N 5,4. $C_{16}H_{25}NO$ zawiera C–77,9; H–10,2; N–5,7%).

Powyższy olej przeprowadzono w bromowodorek w propanolu-2 z 50% kwasem bromowodorowym. Otrzymany produkt po przekrystalizowaniu z propanolu-2, miał temperaturę topnienia 232–235°C. (Wynik analizy: C–58,5; H–8,0; N–4,2. $C_{16}H_{25}NO \cdot HBr$ zawiera C–58,4; H–8,0; N–4,3%).

Przykład XIV. 3-(m-hydroksyfenilo)-1,2,3-trójmetylosześciowodoro-1H-azepina.

a) Azepinę z przykładu XIII (2,1 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 50% kwasem bromowodorowym w ciągu 2 godzin. Po oziębieniu otrzymano bezbarwne kawałki rombów bromowodoru (2,06 g) o temperaturze topnienia 234–6°C. Produkt ten można otrzymać bądź w postaci igieł o temperaturze topnienia 230–131°C, bądź rombów o temperaturze topnienia 234–40°C, produkt przezroczysty – po przekrystalizowaniu w metanolu topnieje w temperaturze 250°C. Za pomocą konwersji widma w podczerwieni i analizy wykazano, że te dwie formy krystaliczne są identyczne. (Wynik analizy: C–57,3; H–7,8; N–4,2. $C_{15}H_{23}NO \cdot HBr$ zawiera C–57,3; H–8,0; N–4,6%).

Przykład XV. 3-butylo-3-(m-metoksyfenilo)-1-metylosześciowodoro-1H-azepina.

a) Ester etylowy kwasu 4-cyjano-4-(m-metoksyfenilo)-o-tanokarboksylowego wytworzono według przykładu I pod (a), stosując amidek sodu (z 5,36 g sodu) w ciekłym amoniaku (400 ml), nityl kwasu 1-(m-metoksyfenilo)-pentanokarboksylowego (45 g) i eter etylowy kwasu 3-jodo-propanokarboksylowego (53,4 g) o temperaturze wrzenia 150–166°C przy 0,01 mm.

b) Produkt z przykładu XVII pod (a) (30,0 g) uwodorniono w obecności niklu Raneya (około 6 g) i cykloheksanu (400 ml) stosując postępowanie podane w przykładzie I pod (b). Produkt przekrystalizowano z octanu etylu otrzymując 15,12 g 6-butylo-6-(m-metoksyfenilo)-sześciowodoro-2H-azepinu-2, o temperaturze topnienia 108–9°C.

c) Produkt z przykładu XV pod (b) (12,2 g) w suchym czterowodorofuranie (200 ml) redukowano za pomocą wodoru glinowo-litowego (12 g) w suchym eterze (200 ml) postępując jak w przykładzie III pod (c). Produkt przedestylowano (temperatura wrzenia 130–140°C przy 0,25 mm), otrzymując 7,14 g 3-butylo-3-(m-metoksyfenilo)-sześciowodoro-1H-azepiny, w postaci ruchliwego, bezbarwnego oleju.

d) Drugorzędową zasadę otrzymano jak w przykładzie XVIII pod (c) (7,14 g) metylowano redukcynnie, w sposób podany w przykładzie 1 pod (a). Związek wymieniony w tytule, otrzymany z mieszaniny reakcyjnej w postaci surowego oleju przeprowadzono w jego szczawian (5,01 g) temperatura topnienia 147–50°C. (Wynik analizy: C–65,5; H–8,6; N–3,75. $C_{18}H_{29}NO \cdot C_2H_2O_4$ zawiera C–65,6; H–8,6; N–3,8%).

Przykład XVI. 3-butylo-3-(m-hydroksyfenilo)-1-metylosześciowodoro-1H-azepina

Szczawian z przykładu XV pod (d) (4,1 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 50% kwasem bromowodorowym (40 ml) w ciągu 2 godzin. Produkt wyodrębniono, w sposób opisany w przykładzie II i przeprowadzono w wolną zasadę. Po przekrystalizowaniu z eteru naftowego (temperatura wrzenia 80–100°C) otrzymano związek wymieniony w tytule (1,7 g) o temperaturze topnienia 116–118°C. Wynik analizy: C–78,0; H–10,5; N–5,25. $C_{17}H_{27}NO$ zawiera C–78,1; H–10,4; N–5,4%.

Przykład XII. 3-etylo-3-(m-metoksyfenilo)sześciowodoro-1H-azepina

a) Ester etylowy kwasu 4-cyjano-4-(m-metoksyfenilo)heksanokarboksylowego-1 wytworzono w sposób z przykładu I pod (a), stosując amidek sodu (z 3,74 g sodu) w ciekłym amoniaku (150 ml) oraz nityl kwasu 2-(m-metoksyfenilo)masłowego (26,3 g). Produkt przedestylowano (temperatura wrzenia 148–155°C (0,01 mm), otrzymując 27,1 g bezbarwnej cieczy.

b) Powyższy związek (20,5 g) uwodorniono w cykloheksanie (200 ml) w obecności niklu Raneya (około 6 g) w sposób opisany w przykładzie I pod (b). Po destylacji produkt przekrystalizowano z octanu etylu uzyskując 10,0 g 6-etylo-6-(m-metoksyfenilo)-sześciowodoro-2H-azepinon-2 o temperaturze topnienia 87–88°C.

c) Azepinon ten (9,1 g) w suchym czterowodorofuranie (50 ml) i eterze (50 ml) dodawano po kropli do mieszanej zawiesiny wodoru glinowo-litowego (7,5 g) w suchym eterze (50 ml). Po ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, mieszaninę reakcyjną traktowano tak, jak w przykładzie III pod (c), a następnie przedestylowano, otrzymując 7,66 g związku wymienionego w tytule w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 108–110°C/0,01 mm.

Przykład XVIII. 3-etylo-3-(m-hydroksyfenilo)sześciowodoro-1H-azepina

Produkt ten (2,2 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 50% kwasem bromowodorowym przez 1,5 godziny. Mieszaninę reakcyjną odparowano do sucha, a następnie odparowano ponownie z trzema częściami propanolu-2. Otrzymany olej rozpuszczono w propanolu-2 i rozcieńczono eterem.

Związek wymieniony w tytule (2,5 g) otrzymano jako jego bromowoderek o temperaturze topnienia 183–5°C (wyniki analizy: C–55,9; H–7,43; N–4,35. $C_{14}H_{21}NO \cdot HBr$ zawiera C–56,0; H–7,4; N–4,7%).

Przykład XIX. 3-etylo-3-(m-hydroksyfenilo)-1-metylosześciowodoro-1H-azepina.

a) Azepinę z przykładu XVII pod (c) (5,13 g) metylowano redukcynnie jak w przykładzie I pod (e). Uzyskany surowy olej przeprowadzono w bromowoderek (4,9 g) o temperaturze topnienia 142–3°C. Po przekrystalizowaniu z propanolu-2 temperatura topnienia otrzymanego bromowodorku 3-etylo-3-(m-metoksyfenilo)-1-metylosześciowodoro-1H-azepiny podniosła się do 143–4°C. (Wynik analizy: C–58,8; H–8,2; N–4,0; $C_{15}H_{23}NO \cdot NBr$ zawiera C–58,6; H–8,0; N–4,3%).

b) Metoksy – związek otrzymany wyżej (2,85 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 80% kwasem bromowodorowym (15 ml) w ciągu 2 godzin i traktowano jak w przykładzie V. Związek wymieniony w tytule otrzymano w postaci bromowodorku (2,47 g) o temperaturze topnienia 221–2°C. (Wynik analizy: C–57,4; H–7,8; N–4,3. $C_{15}H_{23}NO \cdot HBr$ zawiera C–57,4; H–7,7; N–4,5%).

Przykład XX. 3-(m-hydroksyfenilo)-3-propylosześciowodoro-1H-azepina.

Produkt z przykładu I pod (c) (6,1 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 50% kwasem bromowodorowym (40 ml) przez 2,5 godziny. Produkt traktowano jak w przykładzie XXI pod (b) i otrzymano bromowoderek związku wymienionego w tytule (5,88 g) w postaci stałego ciała higroskopijnego o temperaturze topnienia 74–78°C. (Wyniki analizy: C–57,4; H–7,8; N–4,5. $C_{15}H_{23}NO \cdot HBr$ zawiera C–57,4; H–7,7; N–4,5%).

Przykład XXI. 1-karboetoksy-3-(m-hydroksyfenilo)-3-propylosześciowodoro-1H-azepina.

Chloromrówczan etylu (1 ml) w chloroformie (10 ml) dodano do oziębionego roztworu produktu, otrzymanego w przykładzie XX (3,14 g) w chloroformie (10 ml) i trójetiloaminie (2,03 g). Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Dodano eter w celu wytrącenia chlorowodorku/bromowodorku trójetiloaminy i przesącz wypłukano wodą. Po odparowaniu otrzymano szklistą masę, którą przedestylowano, temperatura wrzenia 210–220°C (temperatura łaźni) przy

0,005 mm, otrzymano 1,54 g lepkiego oleju. (Wynik analizy: C—70,2; H—8,9; N—4,3. $C_{18}H_{27}NO_3$ zawiera C—70,8; H—8,9; N—4,6%).

Przykład XXII. 1-allilo-3-(m-hydroksyfenilo)-3-propylosześciowodoro-1H-azepina.

Mieszając, ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin mieszaninę, składającą się z produktu z przykładu XXII (4,3 g), 3-bromopropenu-1 (1,655 g) i węglanu potasu (bezwodnego 8,1 g) w butanionie-2 (100 ml). Mieszaninę reakcyjną oziębiono i przesączając usunięto substancję stałą.

Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymano olej, który rozpuszczono w kwasie i wyekstrahowano eterem; ekstrakt eterowy odrzucono. Warstwę kwasową zalkalizowano stężonym roztworem amoniaku i wyekstrahowano eterem. Po wysuszeniu, eter usunięto i otrzymano lepki olej, który daje krystaliczną sól kwasu tolueno-p-sulfonowego (2,5 g) o temperaturze topnienia 126–7°C. (Wynik analizy: C—67,5; H—8,0; N—3,0. $C_{18}H_{27}NO \cdot C_7H_8O_3$ zawiera C—67,4; H—8,0; N—3,0%).

Przykład XXIII. 3-(m-hydroksyfenilo)-3-metylosześciowodoro-1H-azepina.

W ciągu 1 godziny ogrzewano pod chłodnicą zwrotną produkt z przykładu II pod (c) (12,64 g) w 50% uwodnionym kwasie bromowodorowym (120 ml). Kwas usunięto odparowując go przy zmniejszonym ciśnieniu, a produkt wysuszono przeprowadzając w mieszaninę azeotropową z propanolem-2.

Produkt wykrył się z propanolu-2 jako bromowoderek w postaci białej substancji o temperaturze topnienia 203–4°C. (Wynik analizy: C—54,3; H—6,0; N—4,75. $C_{13}H_{19}NO \cdot Br$ zawiera C—54,55; H—7,0; N—4,5%).

Przykład XXIV. 1-allilo-3-(m-hydroksyfenilo)-3-metylosześciowodoro-1H-azepina

W ciągu 20 godzin mieszając, ogrzewano pod chłodnicą zwrotną produkt z przykładu (2,86 g) z mieszaniną węglanu potasu (bezwodnego 2,8 g), 3-bromopropenu-1 (1,21 g) i butanonu-2.

Substancję stałą usunięto przez filtrację, a przesącz odparowano do otrzymania lepkiego oleju. Olej rozpuszczono w eterze i zasadową substancję wyodrębiono w zwykły sposób. Po destylacji otrzymano lepki olej (1,62 g) o temperaturze wrzenia (0,001 mm) 160–165°C. (Wynik analizy: C—78,4; H—9,5; N—5,65; $C_{16}H_{23}NO$ zawiera C—78,3; H—9,45; N—5,7%).

Przykład XXV. 3-(m-hydroksyfenilo)-2,3-dwumetylosześciowodoro-1H-azepina

W ciągu 2 godzin ogrzewano pod chłodnicą zwrotną azepinę z przykładu XII pod (c) (4,6 g) z 50% wodnym roztworem kwasu bromowodorowego (10 ml). Rozpuszczalnik usunięto przy zmniejszonym ciśnieniu, a pomarańczowy olej wielokrotnie odparowano z propanolem-2. Produkt przekrystalizowany z propanolu-2(eteru) w postaci bezbarwnego bromowodorku (3,55 g) topnieje w temperaturze 163–165°C. (Wynik analizy: C—55,9; H—7,7,4; N—4,7; $C_{14}H_{21}NO \cdot HBr$ zawiera C—56,0; H—7,4; N—4,7%).

Przykład XXVI. 1-allilo-2,3-dwumetylo-3-(m-hydroksyfenilo)sześciowodoro-1H-azepina.

W ciągu 16 godzin ogrzewano pod chłodnicą zwrotną bromowoderek 2,3-dwumetylo-3-(m-hydroksyfenilo)sześciowodoro-1H-azepiny (1,5 g) z bezwodnym węglanem potasu (2,8 g) i 1-bromopropanem-2 (0,61 g) w propanionie-2 (75 ml). Mieszaninę reakcyjną oziębiono, przesączono i odparowano do otrzymania oleju, który rozpuszczono w propanolu-2 i zakwaszono 50% wodnym roztworem kwasu bromowodorowego.

Wielokrotnie odparowywanie z małymi ilościami propanolu-2 doprowadziło do usunięcia ostatnich śladów wody, produkt przekrystalizowano z propanolu-2 (800 mg).

Temperatura topnienia produktu 212–214°C. (Wynik analizy: C—60,0; H—7,95; N—4,0; $C_{17}H_{25}NO \cdot HBr$ zawiera C—59,9; H—7,7; N—4,1%).

Przykład XXVII. 3-(m-acetoksyfenilo)-3-etylosześciowodoro-1H-azepina.

W ciągu 2 godzin ogrzewano w zatopionej próbówce bromowoderek azepiny z przykładu XX (1,5 g) z mieszaniną bromowodoru w lodowatym kwasie octowym (5 ml) i bromku acetylu (3 ml), utrzymując temperaturę 100°C. Próbówkę oziębiono i mieszaninę reakcyjną odparowano do sucha w temperaturze pokojowej przy zmniejszonym ciśnieniu. Dodano propanol-2 (25 ml) i ponownie odparowano w temperaturze pokojowej.

Pozostałość przekrystalizowano z propanonu-2 (eteru) uzyskując 1,36 g białawych igieł o temperaturze topnienia 120–125°C. Produkt przekrystalizowano z propanonu-2(eteru), co dało 725 mg związku wymienionego w tytule o temperaturze topnienia 125–30°C (nie wyraźny). (Wynik analizy: C—56,1; H—7,1; N—4,0. $C_{16}H_{23} \cdot HBr$ zawiera C—56,15; H—7,1; N—4,1%).

Przykład XXVIII. 3-(m-acetoksyfenilo)-1-acetylo-3-etylosześciowodoro-1H-azepina.

Bromowoderek azepiny z przykładu XX ogrzewano przez 3 godziny pod chłodnicą zwrotną z bromkiem acetylu (5 ml) i bromowodorem w kwasie octowym (45%, 10 ml). Kwas octowy i bromek acetylu odpędzono pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałe ślady usunięto stosując destylację z toluenem. Pozostałość przedestylowano otrzymując jasnożółtą szklistą masę (0,47 g) o temperaturze wrzenia przy 0,5 mm 170–180°C. (Wynik analizy: C—71,25; H—8,4; N—4,6. $C_{18}H_{25}NO_3$ zawiera C—71,25; H—8,31; N—4,6%).

Przykład XXIX. 3-(m-hydroksyfenilo)-3-izopropylosześciowodoro-1H-azepina.

a) Nityl kwasu 2-(m-metoksyfenylo)-3-metylomastowego (37,8 g) dodawano po kropli do zawiesiny amidku sodu (z 4,6 sodu) w ciekłym amoniaku (200 ml). Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 0,5 godziny utrzymując temperaturę -30°C , po czym dodano kroplami 4-jodomaślan etylu (50,8 g) w eterze (150 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 3 godzin i pozostawiono na noc, następnie poddano obróbce jak w przykładzie I pod (a).

Produkt oddestylowano otrzymując 28,6 estru etylowego kwasu 4-cyjano-4-m-metoksyfenylo-5-metyloheksanokarboksylowego-1 o temperaturze wrzenia $146-148^{\circ}\text{C}/0,01\text{ mm}$.

b) Ester ten (24,8 g) uwodorniono w cykloheksanie (250 ml) w obecności katalizatora niklowego (około 6,0 g) w sposób opisany w przykładzie II pod (b).

Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymano 4,69 g białych kryształów o temperaturze topnienia $146-148^{\circ}\text{C}$. Po przekrystalizowaniu z octanu etylu uzyskano bezbarwne igły 6-(m-metoksyfenylo)-6-metylosześciowodoro-2H-azepinonu-2, o temperaturze topnienia $148-150^{\circ}\text{C}$. (Wynik analizy: C—73,7; H—9,0; N—5,2. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ zawiera C—73,35; H—8,9; N—5,4%).

c) Powyższy azepionon (6,8 g) w czterowodorofuranie (150 ml) redukowano za pomocą wodorku litowo-glinowego (5,0 g) tak jak w przykładzie I pod (c). Produkt oddestylowano uzyskując 6,1 g bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia $110^{\circ}-112^{\circ}/0,01\text{ mm}$.

Produkt ten można przeprowadzić w bromowoderek i przekrystalizować z propanonu-2 (eteru, temperatura topnienia $170-171^{\circ}\text{C}$). (Wynik analizy: C—58,65; H—8,0; N—4,3. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HBr}$ zawiera C—58,6; H—8,0; N—4,3%).

d) Azepinę otrzymaną pod (c) (2,5 g) ogrzewano w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną z 50% kwasem solnym (10 ml). Rozpuszczalnik usunięto przy zmniejszonym ciśnieniu, a pozostałe ślady wody usunięto tworząc mieszaninę azeotropową z propanolem-2.

Po krystalizacji z propanolu-2/eteru otrzymano 2,08 g związku wymienionego w tytule w postaci bromowodorku, jako bezbarwne igły o temperaturze topnienia $95-98^{\circ}\text{C}$. (Wynik analizy: C—57,4; H—8,1; N—4,0. $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HBr}$ zawiera C—57,3; H—7,7; N—4,5%).

Przykład XXX. 3-(m-hydroksyfenylo)-1-metylo-3-izopropylsześciowodoro-1H-azepina

a) W autoklawie Parr'a poddano reakcji 3-(m-metoksyfenylo)-3-izopropylsześciowodoro-1H-azepinę (3,0 g) z 40% wodnym roztworem formaldehydu (3 ml) w obecności 10% palladu na węglu drzewnym (2,0 g) w etanolu (80 ml) tak, jak w przykładzie I pod (e). Po przeprowadzeniu reakcji surowy produkt (3,0 g) użyto do następnego doświadczenia.

b) Produkt z powyższej reakcji (3,0 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 50% wodnym roztworem bromowodoru w ciągu 1 godziny. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt rozpuszczono w wodzie i przeprowadzono w wolną zasadę. Po wyekstrahowaniu benzenem, wysuszeniu, usunięciu rozpuszczalnika otrzymano związek wymieniony w tytule w postaci fumaranu (3,0 g), temperatura topnienia $180-182^{\circ}\text{C}$. (Wynik analizy: C—66,0; H—8,3; N—3,8. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ zawiera C—66,1; H—8,0; N—3,85%).

Przykład XXXI. 3-butylo-3-(m-hydroksyfenylo)sześciowodoro-1H-azepina.

Azepinę z przykładu XV pod (c) (1,61 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny z 50% wodnym roztworem kwasu bromowodorowego (5 ml). Rozpuszczalnik odparowano przy zmniejszonym ciśnieniu aż do uzyskania oleju, a produkt wysuszono stosując wielokrotne odparowanie z porcjami propanolu-2. Bromowoderek związku wymienionego w tytule otrzymano w postaci białawych hygroskopijnych igieł (1,64 g) o temperaturze topnienia $88-94^{\circ}\text{C}$. (Wynik analizy: C—58,35; H—8,2; N—4,0. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HBr}$ zawiera C—58,7; H—8,0; N—4,3%).

Przykład XXXII. 1-allilo-3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)sześciowodoro-1H-azepina.

W ciągu 16 godzin ogrzewano pod chłodnicą zwrotną mieszaninę bromowodorku 3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)sześciowodoro-1H-azepiny (3,0 g), bromku allilu (1,2 g) i węglanu potasu (3,0 g) w acetonie (40 ml). Nadmiar acetonu usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, dodano bezwodnik octowy (1 ml), ogrzewano przez godzinę w 100°C , po czym zalkalizowano roztworem węglanu sodu. Wydzielony olej wyekstrahowano eterem, który z kolei wyekstrahowano rozcieńczonym kwasem chlorowodorowym. Ekstrakt kwasowy zalkalizowano i ponownie wyekstrahowano eterem.

Organiczny ekstrakt wysuszono (MgSO_4) i odparowano in vacuo otrzymując 2,6 g surowej pochodnej allilowej. Pozostałość rozpuszczono w minimalnej ilości izopropanolu, po czym dodawano 50% kwas bromowodorowy aż roztwór stał się lekko kwaśny. Wydzielony brunatny olej wykrystalizowano z mieszaniny acetonu i eteru, następnie przekrystalizowano z mieszaniny etanolu i eteru otrzymując 1,55 g związku wymienionego w tytule w postaci jego bromowodorku, temperatura topnienia $141-142^{\circ}\text{C}$. (Wynik analizy: C—60,1; H—7,7; N—3,9. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HBr}$ zawiera C—60,15; H—7,7; N—4,1%).

Przykład XXXIII. 3-etylo-1-formylo-3-(m-hydroksyfenylo)sześciowodoro-1H-azepina.

W ciągu 16 godzin utrzymywano w temperaturze 160°C mieszaninę 3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)sześciodoro-1H-azepiny (1,5 g) i 95% kwasu mrówkowego (10 ml). Po odparowaniu nadmiaru kwasu mrówkowego in vacuo otrzymano oleistą pozostałość, którą rozpuszczono w benzenie, przemyto wodą, rozcieńczonym roztworem węgla sodu i wodą, wysuszono (MgSO_4) i odparowano otrzymując 1,2 g surowego produktu.

Po frakcjonowanej destylacji otrzymano 0,5 g produktu o temperaturze topnienia 240–250°C/0,001 mm. (Wynik analizy: C—72,4; H—8,65; N—5,6; $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ zawiera C—72,8; H—8,5; N—5,7%).

Przykład XXXIV. 1-karboetoksy-3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)sześciodoro-1H-azepina.

Do mieszanego i chłodzonego lodem roztworu bromowodoru 3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)sześciodoro-1H-azepiny (4,0 g) w chloroformie (20 ml) dodano roztwór trójetylaminy (2,66 g) w chloroformie (10 ml) po czym dodano kroplami roztwór chloromrówczanu (1,44 g) w chloroformie (10 ml).

Uzyskaną mieszaninę mieszano w ciągu 2 godzin w temperaturze lodu, a następnie pozostawiono w spokoju w temperaturze pokojowej na przeciąg dalszych 16 godzin. Dodano eter w celu wytrącenia mieszaniny chlorowodoru trójetylaminy i bromowodoru trójetylaminy, następnie wytrącony osad odsączono. Przesącz przemyto wodą, wysuszono (MgSO_4) odparowano przy zmniejszonym ciśnieniu i pozostały czerwony olej poddano frakcjonowanej destylacji, otrzymując 2,1 g związku wymienionego w tytule temperatura wrzenia 172–180°C/0,001 mm. (Wynik analizy: C—70,3; H—8,8; N—4,9. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ zawiera C—70,35; H—8,3; N—4,8%).

Przykład XXXV. 3-etylo-3-(m-metoksyfenylo)sześciodoro-1H-azepina.

Roztwór 6-etylo-6-(m-metoksyfenylo)sześciodoro-2H-azepinonu-2 (12 g) w benzenie (30 ml) wysuszonym sodem dodano kroplami do roztworu (56 ml) dwuwodoro-bis(2-metoksyetoksy) glinianu sodowego (40,34 g) w benzenie. Następnie mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin i kompleks rozłożono dodając 2N roztwór wodorotlenku sodu. Oddzielono organiczną warstwę i wyekstrahowano rozcieńczonym kwasem solnym. Zakwaszony ekstrakt zalkalizowano dodatkiem roztworu amoniaku o gęstości 0,880 i wyekstrahowano eterem, który po wysuszeniu (MgSO_4) odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem; otrzymano 7,0 g związku wymienionego w tytule. Związek ten otrzymano także przez redukcję wodorkiem litowo-glinowym tego samego 2H-azepinonu-2.

Przykład XXXVI. 4-(m-hydroksyfenylo)-4-propylosześciodoro-1H-azepina

a) Do 1-metylo-4-(m-metoksyfenylo)-4-propylosześciodoro-1H-azepiny (2,82 g) w suchym chlorku metylenu (15 ml) dodawano kroplami chloromrówczan fenylu (1,63 g) utrzymując temperaturę 5°C. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w temperaturze pokojowej na 4 godziny, po czym przemyto 2N roztworem wodorotlenku sodowego i 2N kwasem siarkowym. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu usunięto rozpuszczalnik, w wyniku czego pozostało 3,8 g bezbarwnego oleju.

b) Otrzymany wyżej surowy olej (1,3 g) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną z 50% roztworem bromowodoru (10 ml) w ciągu 1,5 godziny. Rozpuszczalnik usunięto przy zmniejszonym ciśnieniu, pozostały olej rozpuszczono w wodzie, zalkalizowano i wyekstrahowano eterem.

Produkt oddestylowano w kolbie destylacyjnej uzyskując 304 mg bezbarwnej szklistej masy o temperaturze wrzenia 180–200°C przy 0,003 mm. (Wynik analizy: C—76,9; H—9,8; N—5,8. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$ zawiera C—77,2; H—9,9; N—6,0%).

Przykład XXXVII. 6-etylo-6-(m-metoksyfenylo)sześciodoro-2H-azepinon-2

a) W autoklawie Parr'a uwodorniono ester etylowy kwasu 4-cyano-4-(m-metoksyfenylo)heksanokarboksylowego-1 (16,0 g) w obecności stężonego kwasu siarkowego (11,9 ml) i palladu na węglu drzewnym jako katalizatora (2,0 g) oraz metanolu (125 ml) w temperaturze pokojowej przy ciśnieniu 3,5 kg/cm² (50 p.s.i.).

Katalizator odsączono, przemyto metanolem, przesącz i popłuczki połączono i odparowano w próżni. Pozostałość zalkalizowano roztworem amoniaku o gęstości 0,880, wyekstrahowano eterem, wysuszono (MgSO_4) i odparowano. Otrzymano 15,2 g estru kwasu 4-aminometylo-4-(m-metoksyfenylo)heksanokarboksylowego-1.

b) Powyższy amono-ester ogrzewano w toluenie (200 ml) pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, wydzielony azeotrop etanol/toluen usunięto za pomocą destylacji w odpowiedniej kolumnie. Nadmiar toluenu odparowano in vacuo, a pozostałość wykryształizowano z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego (temperatura wrzenia 60–80°C). Otrzymano 8,05 g związku podanego w tytule o temperaturze topnienia 87–89°C. Związek ten otrzymano także drogą jednostopniowej reakcji i cyklizacji w wysokiej temperaturze, bez wyodrębnienia pośredniego produktu — estru aminometylowego. Szczegóły jednoetapowego procesu omówiono w przykładzie XVII pod b).

Przykład XXXVIII. 3-(m-benzylfenylo)-3-etylosześciodoro-1H-azepina

Fenol (1 równoważnik) z przykładu XVIII w suchym dwumetyloformamidzie dodano do zawiesiny wodoru sodu (1 równoważnik 50% dyspersji w oleju) w tym samym rozpuszczalniku. Gdy ustało wydzielanie się wodoru dodawano do stale mieszanego roztworu chlorek benzylu (1 równoważnik) oziębiając, by utrzymać

temperaturę między 5–10°C. Po dodaniu chlorku benzylu mieszaninę reakcyjną wlewa do wody, wyekstrahuje benzenem i produkt oddestylowano, albo otrzymany produkt przeprowadzono w pożądaną sól.

Przykład XXXIX. Wytwarzanie (–)-3-etylo-3-(m-hydroksyfenilo)-sześciowodoro-1H-azepiny

a) Roztwór 172 g (±)-3-etylo-3-(m-hydroksyfenilo)sześciowodoro-1H-azepiny w 1 l etanolu zadaje się roztworem 118 g kwasu D(±)-winowego w etanolu. Nadmiar etanolu odparowuje się pozostałość zadaje izopropanolem, ochładza, osad odsącza i oczyszcza aż do osiągnięcia stałej skręcalności optycznej przez kilkakrotną rekrytalizację z etanolu. Otrzymana w ilości 48,2 g sól D (+)-winowa związku tytułowego wykazuje temperaturę topnienia 171°–172°C i $[\alpha]_D^{24} -28,9^\circ$ (C = 2% w dwumetyloformamidzie).

b) 10,8 g powyższej soli rozpuszcza się w wodzie, alkalizuje roztworem wodorotlenku amonu o gęstości 0,880 i ekstrahuje eterem. Ekstrakt organiczny przemycia się roztworem węgla wodorosodowego i wodą, odwadnia, odparowuje, a oleistą pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 6,5 g związku tytułowego o $[\alpha]_D^{24} -62,2^\circ$ (C=2% w chloroformie). Analiza: znaleziono: C–76,5%, H–9,9%, N–6,3% Wzór $C_{14}H_{21}NO$ obliczono: C–77,2%, H–9,9%, N–6,0%.

Substancja określona jako kwas D(+)-winowy odpowiada produktowi naturalnemu będącemu ogólnie w sprzedaży pod tą nazwą. W rzeczywistości ma on konfigurację lewoskrętną (zobacz: Merck Index wydanie 8, 1968 r, strona 1014).

Przykład XL. Wytwarzanie (+)-3-etylo-3-(m-hydroksyfenilo)-sześciowodoro-1H-azepiny

a) Izopropanolowy ług macierzysty otrzymany po usunięciu D(+)-winianu(–)-sześciowodoro-azepiny z przykładu XXXIX odparowuje się do suchości, oleistą pozostałość rozpuszcza w wodzie i alkalizuje przez dodanie 2N roztworu sodowego. Mieszaninę ekstrahuje się następnie benzenem, ekstrakt przemycia wodą, odwadnia nad $MgSO_4$ i odparowuje do otrzymania oleistej pozostałości. Przez rozpuszczenie tego oleju w etanolu, zadaje kwasem L(–)-winowym, odparowanie etanolu i zadanie pozostałości izopropanolem otrzymuje się 43,5 g soli L(–)-winowej związku tytułowego o temperaturze topnienia 171–172°C $[\alpha]_D^{24} + 29,1^\circ$ (C = 2% w dwumetyloformamidzie).

B) 15,8 g powyższej soli rozpuszcza się w wodzie, alkalizuje roztworem wodorotlenku amonu o gęstości 0,880 i ekstrahuje eterem. Ekstrakt organiczny przemycia się roztworem węgla wodorosodowego i wodą, odwadnia, odparowując a oleistą pozostałość destyluje pod próżnią otrzymując 8,1 g związku tytułowego o $[\alpha]_D^{24} + 65,6^\circ$ (C = 2% w chloroformie).

Analiza:	znaleziono:	C–77,4%,	H–9,5%,	N–5,9%,
Wzór $C_{14}H_{21}NO$	Obliczono:	C–77,2%,	H–9,9%,	N–6,0%.

Przykład XLI. Wytwarzanie (–)-1-metylo-3-etylo-3-(m-hydroksyfenilo)sześciowodoro-1H-azepiny

Mieszaninę 3,2 g produktu z przykładu I, 1,2 g 10% palladu na węglu drzewnym, 3 ml 36% roztworu wodnego formaldehydu i 100 ml etanolu wytrząsa się w atmosferze wodoru przy ciśnieniu początkowym 3,5 atm. Teoretyczna ilość wodoru ulega zaabsorbowaniu w ciągu 10 minut, po czym mieszaninę przesącza się a przesącz odparowuje do suchości. Pozostały olej rozpuszcza się w izopropanolu i zadaje eterowym roztworem chlorowodoru otrzymując 1,82 chlorowodoru związku tytułowego o temperaturze topnienia 214°–216° i $[\alpha]_D^{24} - 9^\circ$ (C = 2% w wodzie) po przekrytalizowaniu z etanolu.

Analiza:	znaleziono:	C–66,9%,	H–9,1%,	N–5,2%
Wzór $C_{15}H_{23}NO \cdot HCl$	obliczono:	C–66,8%,	H–9,3%,	H–5,2%

Przykład XLII. Wytwarzanie (+)-1-metylo-3-etylo-3-(m-hydroksyfenilo)sześciowodoro-1H-azepiny

Mieszaninę 2,0 g produktu z przykładu XL, 1,0 g 10% palladu na węglu drzewnym 2,0 ml 40% roztworu wodnego formaldehydu i 100 ml etanolu wytrząsa się w atmosferze wodoru pod ciśnieniem początkowym 3,5 atmosfery. Teoretyczna ilość wodoru ulega zaabsorbowaniu w ciągu 10 minut, po czym mieszaninę przesącza się a przesącz odparowuje do suchości. Po powtórnym odparowaniu z 50 ml benzenu pozostałość krytalizuje. Przez przekrytalizowanie z benzenu otrzymuje się 0,95 g związku tytułowego o temperaturze topnienia 130°–131°C i $[\alpha]_D^{24} + 24^\circ$ (C = 1,9% w chloroformie).

Analiza:	znaleziono:	C–77,6%,	H–10,1%,	N–5,9%
Wzór $C_{15}H_{23}NO$	obliczono:	C–77,2%,	H–9,9%,	N–6,0%

Potraktowanie roztworu powyższej zasady w izopropanolu eterowym roztworem chlorowodoru daje w wyniku chlorowodorek związku tytułowego, który po przekrytalizowaniu z mieszaniny etanolu i eteru wykazuje temperaturę topnienia 213°–215°C i $[\alpha]_D^{24} + 9^\circ$ (C = 2% w wodzie).

Analiza:	znaleziono:	C–66,5%	H–9,25%,	N–5,0%
Wzór $C_{15}H_{23}NO \cdot HCl$	obliczono:	C–66,8%,	H–9,3%,	N–5,2%

Przykład XLIII. Wytwarzanie (–)-1-allylo-3-etylo-3-(m-hydroksyfenilo)sześciowodoro-1H-azepiny

Mieszaninę 3,0 g produktu z przykładu I, 2,0 g węgla potasowego i 2,1 g bromku allylu w 75 ml

metyloetyloketonu miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Mieszaninę następnie chłodzi się, przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując oleistą pozostałość, którą destyluje się pod ciśnieniem zmniejszonym do $4,0 \times 10^{-5}$ mm Hg w temperaturze wrzenia $140^{\circ}\text{--}160^{\circ}\text{C}$, a destylat krystalizuje z mieszaniny benzenu i eteru naftowego o temperaturze wrzenia $40\text{--}60^{\circ}\text{C}$, uzyskując 1,2 g związku tytułowego o temperaturze topnienia $69\text{--}70^{\circ}\text{C}$ i $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 33,2^{\circ}$ ($C = 2\%$ w chloroformie).

Analiza: znaleziono: C—78,6%, H—9,7%, N—5,5%
Wzór $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}$ obliczono: C—78,7%, H—9,7%, N—5,4%.

Przykład XLIV. Wytwarzanie (+)-1-allylo-3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)-sześciowodoro-1H-azepiny

Mieszaninę 3,0 g produktu z przykładu II, 2,0 g węgla potasowego i 2,1 g bromku allylu w 75 ml metyloetyloketonu miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin. Mieszaninę następnie chłodzi się, przesącza i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując oleistą pozostałość, którą destyluje się pod ciśnieniem zmniejszonym do $5,0 \times 10^{-4}$ mm Hg w temperaturze wrzenia $140\text{--}150^{\circ}\text{C}$, a destylat krystalizuje z mieszaniny benzenu i eteru naftowego o temperaturze wrzenia $40\text{--}60^{\circ}\text{C}$ uzyskując 2,0 g związku tytułowego o temperaturze topnienia $70,0^{\circ}\text{--}70,5^{\circ}\text{C}$ i $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 33,3$ ($C = 2,4\%$ w chloroformie).

Analiza: znaleziono: C—78,8%, H—9,8%, N—5,3%
Wzór $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}$ obliczono: C—78,7%; H—9,7%; N—5,4%.

Przykład XLV. Wytwarzanie (–)-3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)-1-(propinylo-2-sześciowodoro-1H-azepiny.

Mieszaninę 3,0 g produktu z przykładu I, 2,0 g węgla potasowego i 2,1 g 3-bromopropinu-1 w bezwodnym dwumetyloformamidzie miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Mieszaninę następnie chłodzi się, przesącza, przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostały olej destyluje pod ciśnieniem zmniejszonym do $4,0 \times 10^{-5}$ mm Hg w temperaturze wrzenia $160^{\circ}\text{--}180^{\circ}\text{C}$ otrzymując 1,8 g związku tytułowego o $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 33,3$ ($C = 2,4\%$ w chloroformie).

Analiza: znaleziono: C—80,0%, H—9,0%, N—5,2%
Wzór $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}$ obliczono: C—79,3%, H—9,0%, N—5,4%

Przykład XLVI. Wytwarzanie (+)-3-etylo-3-(m-hydroksy-fenylo)-1-(prop-2-inylo)sześciowodoro-1H-azepiny.

Mieszaninę 3,5 g produktu z przykładu II, 2,5 g węgla potasowego i 2,5 g 3-bromopropinu-1 w bezwodnym dwumetyloformamidzie miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Mieszaninę następnie chłodzi się, przesącza, przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostały olej destyluje pod ciśnieniem zmniejszonym do $5,0 \times 10^{-5}$ mm Hg w temperaturze wrzenia $160^{\circ}\text{--}180^{\circ}\text{C}$, otrzymując 2,5 g związku tytułowego o $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 33,3^{\circ}$ ($C = 2,4\%$ w chloroformie).

Analiza: znaleziono: C—79,5%, H—9,0%, N—5,4%
Wzór $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}$ obliczono: C—79,3%, H—9,0%, N—5,4%.

Przykład XLVII. Wytwarzanie (–)-3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)-1-(2-metylobutenylo-2)sześciowodoro-1H-azepiny

Mieszaninę 3,0 g produktu z przykładu I, 2,0 g węgla potasowego i 2,2 g 1-chloro-3-metylobutenu-2 w 100 ml metyloetyloketonu miesza się i ogrzewa w temperaturze 80°C w ciągu 14 godzin. Ochłodzoną mieszaninę następnie przesącza się, przesącz odparowuje do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostały olej destyluje pod ciśnieniem zmniejszonym do 5×10^{-5} mm Hg w temperaturze wrzenia 180°C otrzymując 2,2 g związku tytułowego o $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 51,7^{\circ}$ ($C = 2,4\%$ w chloroformie).

Analiza: znaleziono: C—78,8%, H—10,2%, N—4,9%
Wzór $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}$ obliczono: C—79,4%, H—10,2%, N—4,8%

Przykład XLVIII. Wytwarzanie (+)-3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)-1-(2-metylobutenylo-2)sześciowodoro-1H-azepiny.

Mieszaninę 2,19 g produktu z przykładu II, 2,0 g węgla potasowego i 1,05 g 1-chloro-3-metylobutenu-2 w 50 ml metyloetyloketonu miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Ochłodzoną mieszaninę następnie przesącza się, przesącz odparowuje do suchości, pozostałość rozpuszcza w 2N kwasie solnym i przemycza benzenem. Kwaśny roztwór wodny alkalizuje się przez dodanie 2N roztworu wodorotlenku sodowego, ekstrahuje eterem, a odwodniony ekstrakt odparowuje otrzymując pozostały olej, który destyluje się pod ciśnieniem zmniejszonym do $5,42 \times 10^{-5}$ mm Hg w temperaturze wrzenia $240^{\circ}\text{--}245^{\circ}\text{C}$ uzyskując 1,76 g związku tytułowego o $[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 54^{\circ}$ ($C = 2\%$ w chloroformie).

Analiza: znaleziono: C—79,7%, H—10,4%, N—5,1%
Wzór $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}$ obliczono: C—79,4%, H—10,2%, N—4,8%

Przykład XLIX. Wytwarzanie (–)-1-cyklopropylo-3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)sześciowodoro-1H-azepiny.

a) Roztwór 2,19 g produktu z przykładu I i 1,05 g trójetanolaminy w chloroformie zadaje się kroplami 1,6 g chlorku kwasu cyklopropanokarboksylowego utrzymując temperaturę poniżej 20°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się następnie w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, wlewa do wody, oddziela warstwę organiczną i przemywa rozcieńczonym kwasem solnym i wodą. Po odparowaniu odwodnionego roztworu chloroformowego otrzymuje się 3,15 g olejistej (–)-1-cyklopropylokarbonylo-3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)sześciowodoro-1H-azepiny.

b) Roztwór 3,15 g powyższego oleju w bezwodnym eterze dodaje się mieszając, do zawiesiny 1,6 g wodoru glinowo-litowego w 50 ml eteru a następnie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Mieszaninę następnie chłodzi się i rozkłada związek kompleksowy przez dodanie 2 ml wody, 4 ml 2N wodorotlenku sodowego po czym odsącza wytrąconą substancję nieorganiczną. Przez odparowanie przesącza i rekrytalizację pozostałości z benzenu otrzymuje się 1,75 g związku tytułowego o temperaturze topnienia 115°–116°C i $[\alpha]_D^{24} - 34,7^\circ$ (C = 2% w chloroformie).

Analiza:	znaleziono:	C–79,5%,	H–10,2%,	N–5,2%
Wzór $C_{18}H_{27}NO$	obliczono:	C–79,1%,	H–10,0%,	N–5,1%

Przykład L. Wytwarzanie (+)-1-cyklopropylometylo-3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)sześciowodoro-1H-azepiny

a) Roztwór 3,5 g produktu z przykładu II i 1,63 g trójetanolaminy w 40 ml chloroformu zadaje się kroplami 1,68 g chlorku kwasu cyklopropanokarboksylowego utrzymując temperaturę poniżej 10°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się następnie w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin, wlewa do wody, oddziela warstwę organiczną i przemywa rozcieńczonym kwasem solnym i wodą. Przez odparowanie odwodnionego roztworu chloroformowego otrzymuje się 4,3 g olejistej (+)-1-cyklopropylokarbonylo-3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)sześciowodoro-1H-azepiny.

b) Roztwór 4,3 g powyższego oleju w 80 ml bezwodnego eteru dodaje się kroplami, mieszając, do zawiesiny 2,0 g wodoru glinowo-litowego w 50 ml eteru a następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Mieszaninę chłodzi się następnie i rozkłada związek kompleksowy przez dodanie 2,0 ml wody, 4,0 ml 2N roztworu, po czym odsącza wytrąconą substancję nieorganiczną. Przez odparowanie przesącza i przekrytalizowanie pozostałości z benzenu otrzymuje się 1,3 g związku tytułowego o temperaturze topnienia 117°–118°C i $[\alpha]_D^{24} + 33^\circ$ (C = 1% w chloroformie).

Analiza:	znaleziono:	C–79,4%,	H–10,1%,	N–5,1%
Wzór $C_{18}H_{27}NO$	obliczono:	C–79,1%,	H–10,0%,	N–5,1%

Przykład LI. Wytwarzanie (–)-3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)sześciowodoro-1H-azepiny

Przez reakcję 3,0 g produktu z przykładu I z bromkiem propylu w acetonie zawierającym węglan potasowy według sposobu z przykładu V otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze 200–210°C ($1,0 \times 10^{-4}$ mm Hg i $[\alpha]_D^{24} - 38^\circ$ (C = 2% w chloroformie). Produkt przekrytalizowuje się z mieszaniny benzenu i eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60–80°C, otrzymując 0,9 g bezbarwnych kryształów rombów o temperaturze topnienia 82°–83° i $[\alpha]_D^{24} - 38^\circ$ (C = 2% w chloroformie).

Analiza:	znaleziono:	C–78,45%,	H–10,4%,	N–5,5%
Wzór $C_{17}H_{27}NO$	obliczono:	C–78,1%,	H–10,4%,	N–5,4%

Przykład LII. Wytwarzanie (+)-3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)1-(m-propylo)sześciowodoro-1H-azepiny.

Przez reakcję 3,0 g produktu z przykładu II z bromkiem propylu w acetonie zawierającym węglan potasowy według sposobu w przykładu V otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze wrzenia 190°–200°C ($1,0 \times 10^{-4}$ mm Hg i $[\alpha]_D^{24} + 40^\circ$ (C = 2% w chloroformie).

Produkt przekrytalizowuje się z mieszaniny benzenu z eterem naftowym o temperaturze wrzenia 60°–80°C otrzymując 0,9 g związku o temperaturze topnienia 82°–83°C i $[\alpha]_D^{24} + 38^\circ$ (C = 2% w chloroformie).

Analiza:	znaleziono:	C–78,5%,	H–10,6%,	N–5,5%
Wzór $C_{17}H_{27}NO$	obliczono:	C–78,1%,	H–10,4%,	N–5,4%

Przykład LIII. Wytwarzanie (–)-1-cyklopropylometylo-3-etylo-3-(m-acetoksyfenylo)sześciowodoro-1H-azepiny.

0,01 mola chlorku acetylu dodaje się kroplami w temperaturze 10°–15°C, mieszając, do roztworu (–)-1-cyklopropylometylo-3-etylo-3-(m-hydroksyfenylo)sześciowodoro-1H-azepiny w 50 ml dwuchlorku metylenu i 2 ml trójetanolaminy. Mieszaninę reakcyjną pozwala się ogrzać do temperatury pokojowej i pozostawia ją przez noc. Po wlaniu do wody warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą a następnie odwadnia nad bezwodnym siarczanem magnezowym.

Rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostały olej przekształca w chlorowodorek przez rozpuszczenie w acetonie i zadanie roztworem chlorowodoru w bezwodnym eterze. Otrzymując 1,25 g

chlorowodorku w postaci kryształów rombów o temperaturze topnienia $164^{\circ}-166^{\circ}\text{C}$ i $[\alpha]_{\text{D}}^{24} - 28^{\circ}$ ($C = 2\%$ w wodzie).

Analiza:	znaleziono:	C—68,5%,	H—8,7%,	N—4,1%
Wzór $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	obliczono:	C—68,2%	H—8,6%,	N—4,0%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowej pochodnej sześciowodoro-1H-azepiny o ogólnym wzorze 1 lub jej soli addycyjnej z kwasem lub jej czwartorzędowej soli amoniowej, w którym to wzorze R^1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkanoilową, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, R^3 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową, cyklopropylometyłową, niższą alkanoilową, alkoksykarbonyłową, formylową, fenacyłową lub fenetyłową, która może być podstawiona w pierścieniu benzenowym, lub oznacza grupę β -benzoiloetyłową, która może być podstawiona w pierścieniu benzenowym, n oznacza liczbę 3 lub 4, m oznacza liczbę 0 lub 1, z zastrzeżeniem że $n + m$ jest zawsze równe 4, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową gdy m oznacza liczbę 0, lub tylko atom wodoru, gdy m oznacza liczbę 1, zaś określenie „niższa” oznacza, że grupa zawiera do 6 atomów węgla, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 22, w którym $\text{X}-\text{Y}$ oznacza grupę $\text{N}=\overset{\text{R}}{\text{C}}-$, Y^1

oznacza grupę $-\text{CH}_2-$ a Z oznacza grupę R^2 , lub $\text{X}-\text{Y}$ oznacza grupę $\text{R}^3-\text{N}-\text{CH}_2-$, Y^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-$, zaś Z oznacza grupę $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{R}^4$ lub $\text{X}-\text{Y}$ oznacza grupę $\text{R}^3-\text{N}-\text{CH}_2-$, Y^1 oznacza grupę $>\text{C}=\text{O}$ zaś

Z oznacza grupę R^2 , lub $\text{X}-\text{Y}$ oznacza grupę $\text{R}^3-\text{N}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$, Y^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-$ zaś Z oznacza grupę R^2

przy czym R , R^1 , R^2 i R^3 mają znaczenie podane wyżej zaś R^4 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, p oznacza liczbę 2 lub 3 zaś m oznacza liczbę 0 lub 1, przy czym $m + p$ jest równe 3, redukuje się, jeśli to pożądane wolną zasadę o wzorze 1 przekształca się w jej sól addycyjną z kwasem lub w czwartorzędową sól amoniową, lub sól addycyjną z kwasem przekształca się w jej wolną zasadę.

2. Sposób wytwarzania nowej pochodnej sześciowodoro-1H-azepiny o ogólnym wzorze 1 lub jej soli addycyjnej z kwasem lub jej czwartorzędowej soli amoniowej, w którym to wzorze R^1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę benzyłową lub niższą grupę alkanoilową, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, R^3 oznacza grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową, cyklopropylometyłową, niższą alkanoilową, alkoksykarbonyłową, formylową, fenacyłową lub fenetyłową, która może być podstawiona w pierścieniu benzenowym, lub oznacza grupę β -benzoiloetyłową która może być podstawiona w pierścieniu benzenowym, n oznacza liczbę 3 lub 4, m oznacza liczbę 0 lub 1, z zastrzeżeniem, że $n + m$ jest zawsze równe 4, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową gdy m oznacza liczbę 0, lub tylko atom wodoru, gdy m oznacza liczbę 1, zaś określenie „niższa” oznacza, że grupa zawiera do 6 atomów węgla, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 22 w którym $\text{X}-\text{Y}$ oznacza grupę $\text{N}=\text{C}-$, Y^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-$ a Z oznacza grupę R^2 , lub $\text{X}-\text{Y}$ oznacza grupę $\text{H}-\text{N}-\text{CH}_2-$, Y^1 oznacza grupę $>\text{C}=\text{O}$ zaś Z oznacza grupę R^2 , lub $\text{X}-\text{Y}$ oznacza grupę $\text{H}-\text{N}-\text{C}-$, Y^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-$ zaś Z oznacza grupę R^2 , przy czym R , R^1 i R^2 mają znaczenie podane wyżej p oznacza liczbę 2 lub 3 zaś m oznacza liczbę 0 lub 1, przy czym $m + p$ jest równe 3, redukuje się, a produkt alkuluje się przy atomie azotu i jeśli to pożądane wolną zasadę o wzorze 1 przekształca się w jej sól addycyjną z kwasem lub w czwartorzędową sól amoniową, lub sól addycyjną z kwasem przekształca się w jej wolną zasadę.

3. Sposób wytwarzania nowej pochodnej sześciowodoro-1H-azepiny o ogólnym wzorze 1 lub jej soli addycyjnej z kwasem lub jej czwartorzędowej soli amoniowej, w którym to wzorze R^1 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, R^3 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową, cyklopropylometyłową, niższą alkanoilową, alkoksykarbonyłową, formylową, fenacyłową lub fenetyłową, która może być podstawiona w pierścieniu benzenowym, lub oznacza grupę β -benzoiloetyłową, która może być podstawiona w pierścieniu benzenowym, n oznacza liczbę 3 lub 4, m oznacza liczbę 0 lub 1, z zastrzeżeniem, że $n + m$ jest zawsze równe 4, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową gdy m oznacza liczbę 0, lub tylko atom wodoru gdy m oznacza liczbę 1, zaś określenie „niższa” oznacza, że grupa zawiera do 6 atomów węgla, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 22, w którym $\text{X}-\text{Y}$ oznacza grupę $\text{N}=\overset{\text{R}}{\text{C}}-$, Y^1 oznacza grupę

$-\text{CH}_2-$ a Z oznacza grupę R^2 , lub $\text{X}-\text{Y}$ oznacza grupę $\text{R}^3-\overset{\text{R}}{\text{N}}-\text{CH}_2-$, Y^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-$ zaś Z oznacza grupę $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{R}^4$, lub $\text{X}-\text{Y}$ oznacza $\text{R}^3-\text{N}-\text{CH}_2-$, Y^1 oznacza grupę $>\text{C}=\text{C}$ zaś Z oznacza grupę R^2 , lub $\text{X}-\text{Y}$

oznacza grupę $R^3-N-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$, Y^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-$ zaś Z oznacza grupę R^2 , przy czym R , R^2 i R^3 mają

znaczenie podane wyżej R^4 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową zaś R^1 oznacza niższą grupę alkilową lub benzylową, p oznacza liczbę 2 lub 3 zaś m oznacza liczbę 0 lub 1, przy czym $m + p$ jest równe 3 redukuje się, a produkt redukcji w którym OR^1 oznacza niższą grupę alkoksylową lub benzyloksylową poddaje się reakcji odeterowania uzyskując produkt, w którym OR^1 oznacza grupę hydroksylową i jeśli to pożądane wolną zasadę o wzorze 1 przekształca się w jej sól addycyjną z kwasem lub w czwartorzędową sól amoniową, lub sól addycyjną z kwasem przekształca się w jej wolną zasadę.

4. Sposób wytwarzania nowej pochodnej sześciowodoro-1H-azepiny o ogólnym wzorze 1 lub jej soli addycyjnej z kwasem lub jej czwartorzędowej soli amoniowej w którym to wzorze R^1 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, R^3 niższą grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową, cyklopropylometylową, niższą grupę alkanolilową, alkoksykarbonylową, formylową, fenacylową lub fenetylową, która może być podstawiona w pierścieniu benzenowym, lub oznacza grupę β -benzoiloetylową, która może być podstawiona w pierścieniu benzenowym, n oznacza liczbę 3 lub 4 m oznacza liczbę 0 lub 1, z zastrzeżeniem że $n + m$ jest zawsze równe 4, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową gdy m oznacza liczbę 0, lub tylko atom wodoru, gdy m oznacza liczbę 1, zaś określenie „niższa” oznacza, że grupa zawiera do 6 atomów węgla, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 22, w którym $X-Y$ oznacza grupę $N=\overset{\text{R}}{\text{C}}-$, Y^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-$ zaś Z oznacza R^2 lub

$X-Y$ oznacza grupę $H-N-CH_2$, Y^1 oznacza grupę $>C=O$ zaś Z oznacza R^2 , lub $X-Y$ oznacza grupę $H-N-C-$, Y^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-$ zaś Z oznacza R^2 , R i R^2 mają wyżej podane znaczenie zaś R^1 oznacza niższą grupę alkilową lub benzylową, p oznacza liczbę 2 lub 3 zaś m oznacza 0 lub 1, przy czym $m + p$ jest równe 3 redukuje się a produkt redukcji alkuluje się przy atomie azotu i poddaje się odeterowaniu, a wolną zasadę o wzorze 1 przekształca się w jej sól addycyjną z kwasem lub w czwartorzędową sól addycyjną z kwasem przekształca się w jej wolną zasadę.

5. Sposób wytwarzania nowej pochodnej sześciowodoro-1H-azepiny lub jej soli addycyjnej z kwasem, lub jej czwartorzędowej soli amoniowej, w którym to wzorze R^1 oznacza niższy rodnik alkanoilowy, R^2 oznacza niższy rodnik alkilowy, R^3 oznacza atom wodoru, niższy alkil, alkenyl, alkinył, cyklopropylometyl, niższy alkanoil, alkoksykarbonyl, formyl, grupę fenacylową, albo fenetylową, która może być podstawiona w pierścieniu benzenowym, lub też rodnik β -benzoiloetylowy, który może być podstawiony w pierścieniu benzenowym, n jest liczbą całkowitą 3 albo 4, m jest 0 lub liczbą całkowitą 1 z zastrzeżeniem, że $n + m$ jest zawsze równe 4, R oznacza atom wodoru albo niższy rodnik alkilowy wtedy, gdy m jest 0, względnie tylko atomem wodoru, gdy m jest 1, określenie „niższy” znaczy że rodnik zawiera do 6 atomów węgla, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 22 w którym $X-Y$ oznacza grupę $N=\overset{\text{R}}{\text{C}}-$, Y^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2$ zaś Z oznacza R^2 , lub $X-Y$

oznacza grupę R^3-N-CH_2- , Y^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2-$ zaś Z oznacza $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-R^4$, lub $X-Y$ oznacza $R^3-N-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$,

Y^1 oznacza $-\text{CH}_2-$ zaś Z oznacza R^2 , R, R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenia zaś R^1 oznacza niższą grupę alkilową lub benzylową, R^4 oznacza wódór lub niższą grupę alkilową, p- oznacza liczbę 2 lub 3, zaś m oznacza 0 lub 1, przy czym $m + p$ jest równe 3, redukuje się, a produkt redukcji w którym $-OR^1$ oznacza niższą grupę alkoksylową lub benzyloksylową poddaje się reakcji odsterowania i acylowania uzyskując produkt, w którym $-OR^1$ oznacza niższą grupę alkanoiloksy i ewentualnie wolną zasadę o wzorze 1 przekształca się w jej sól addycyjną z kwasem lub w czwartorzędową sól amoniową, lub sól addycyjną z kwasem przekształca się w jej wolną zasadę.

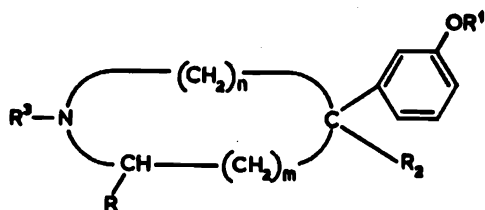
6. Sposób wytwarzania pochodnej sześciowodoro-1H-azepiny o ogólnym wzorze 1, lub jej soli addycyjnej z kwasem, lub jej czwartorzędowej soli amoniowej, w którym to wzorze R^1 oznacza niższą grupę alkanoilową, R^2 oznacza niższą grupę alkilową, R^3 oznacza niższą grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową, cyklopropylometylową, niższą alkanoilową, alkoksykarbonylową, formylową, fenacylową lub fenetylową, która może być podstawiona w pierścieniu benzenowym, lub oznacza grupę β -benzoiloetylową, która może być podstawiona w pierścieniu benzenowym, n oznacza liczbę 3 lub 4, m oznacza liczbę 0 lub 1, z zastrzeżeniem, że $n + m$ jest zawsze równe 4, R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową gdy m oznacza liczbę 0, lub tylko atom wodoru, gdy m oznacza liczbę 1, zaś określenie „niższa” oznacza, że grupa zawiera do 6 atomów węgla, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 22, w którym $X-Y$ oznacza grupę $N=\overset{\text{R}}{\text{C}}-$, Y^1 oznacza grupę

$-\text{CH}_2-$, a Z oznacza grupę R^2 , lub $X-Y$ oznacza grupę $H-N-CH_2-$, Y^1 oznacza że $>C=O$ zaś Z oznacza R^2 , lub $X-Y$ oznacza grupę $H-N-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$, Y^1 oznacza grupę $-\text{CH}_2$ zaś Z oznacza R^2 , R i R^2 mają znaczenie podane

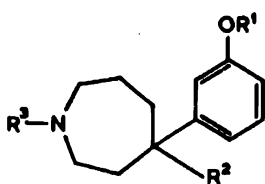
powyżej, a R^1 oznacza niższy alkil lub benzyl, p = 2 albo 3, m jest 0 lub 1, przy czym $m + p$ jest równe 3,

redukuje się, alkiluje się przy atomie azotu i poddaje się reakcji odeterowania i acylowania, i ewentualnie wolną zasadę o wzorze 1 przekształca się w sól addycyjną z kwasem lub jej czwartorzędową sól amoniową, lub sól addycyjną z kwasem przekształca się w jej wolną zasadę.

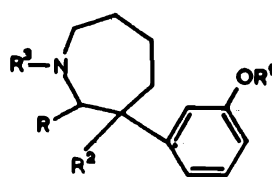
7. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że redukcję substancji wyjściowej przeprowadza się za pomocą czynnika przenoszącego wodór, takiego jak wodorek litowo-glinowy.



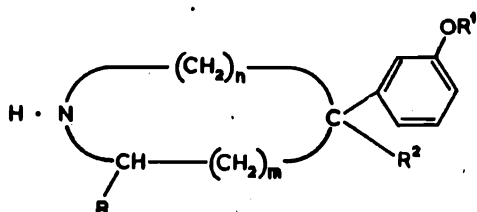
WZÓR 1



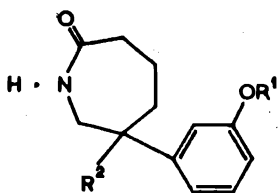
WZÓR 2



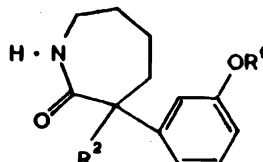
WZÓR 3



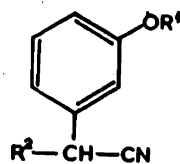
WZÓR 4



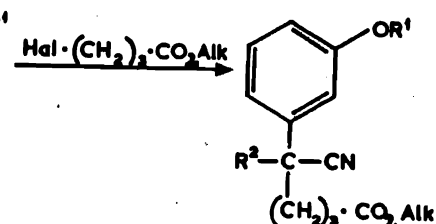
WZÓR 5



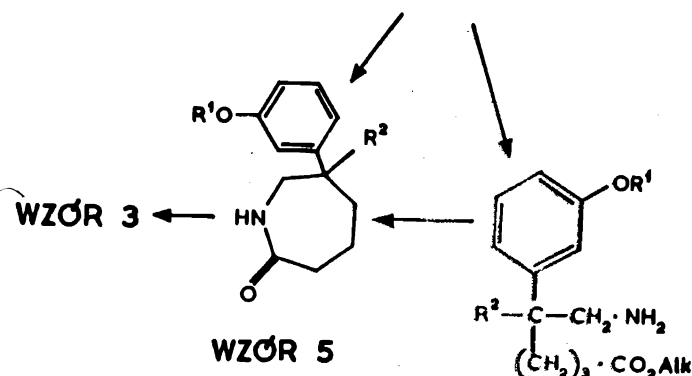
WZÓR 6



WZÓR 7

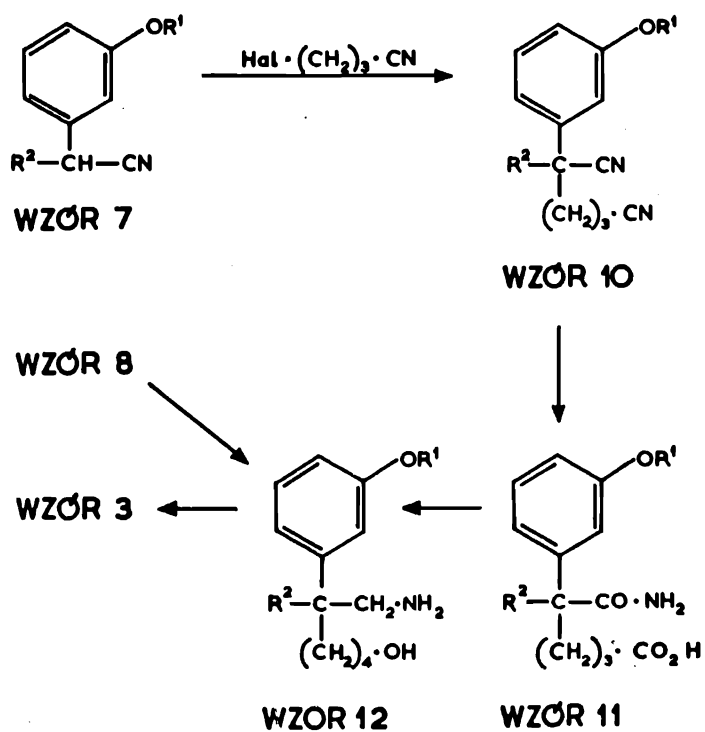


WZÓR 8

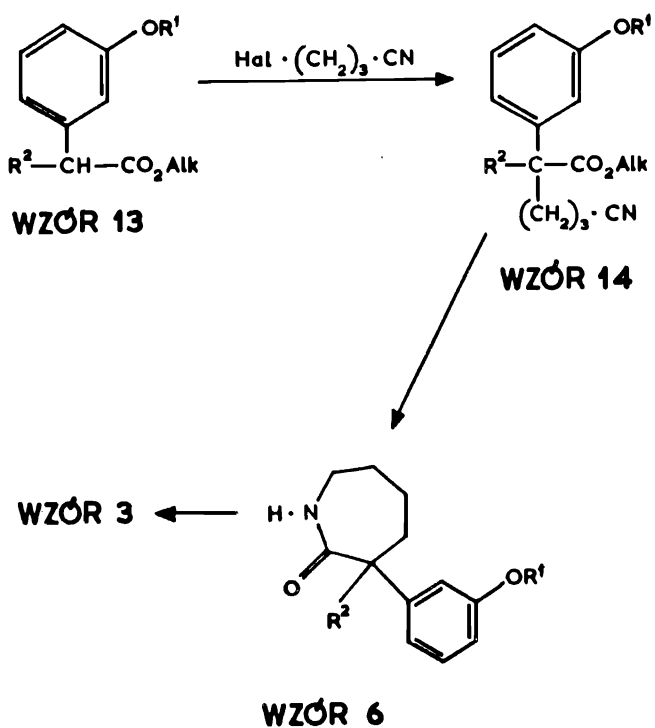


WZÓR 9

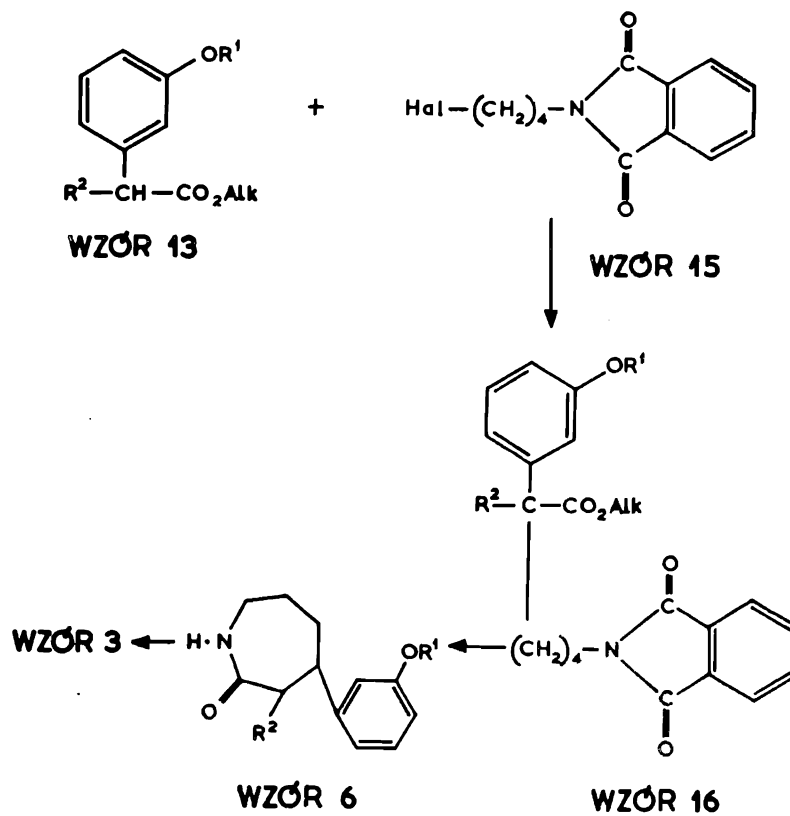
SCHEMAT 1



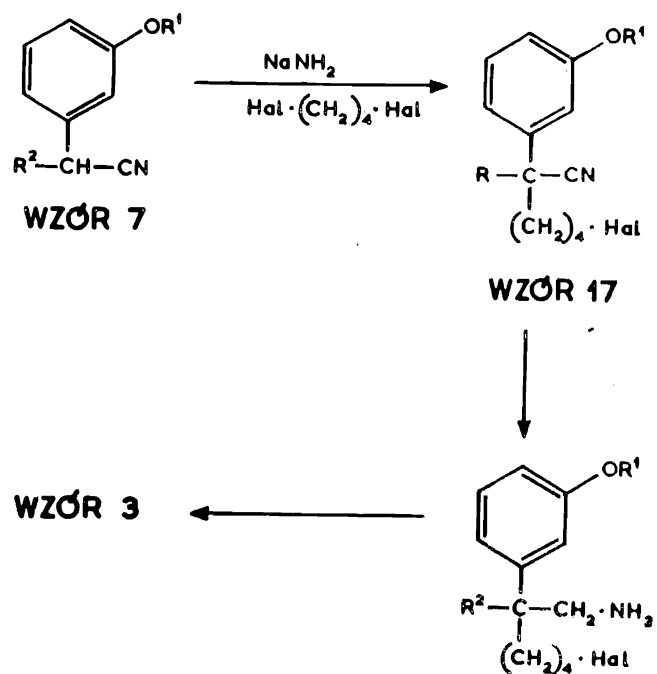
SCHEMAT 2



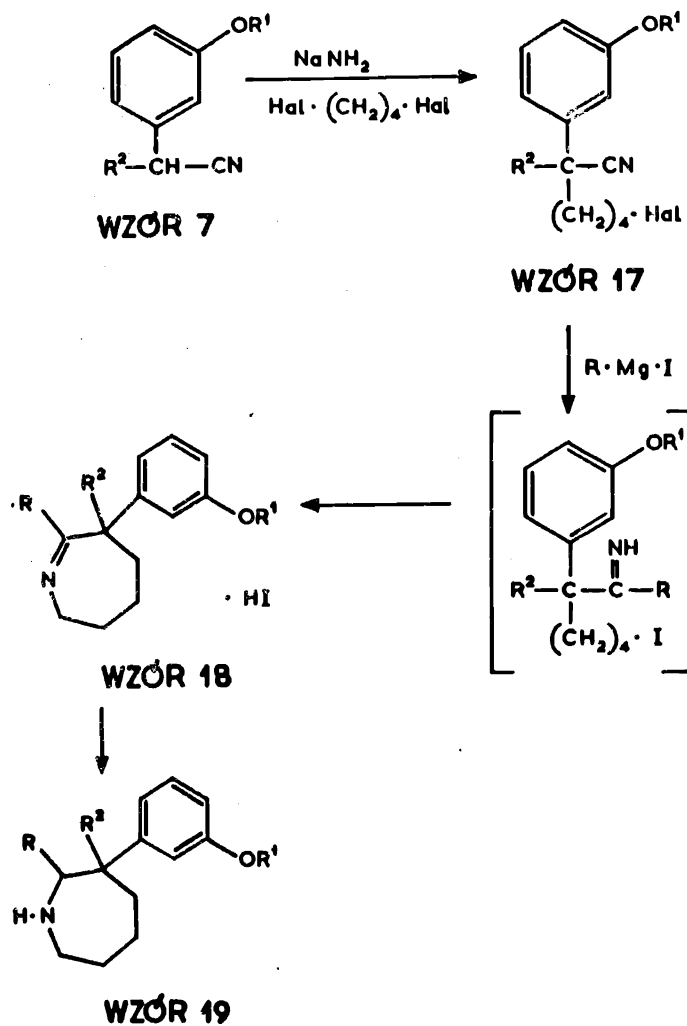
SCHEMAT 3



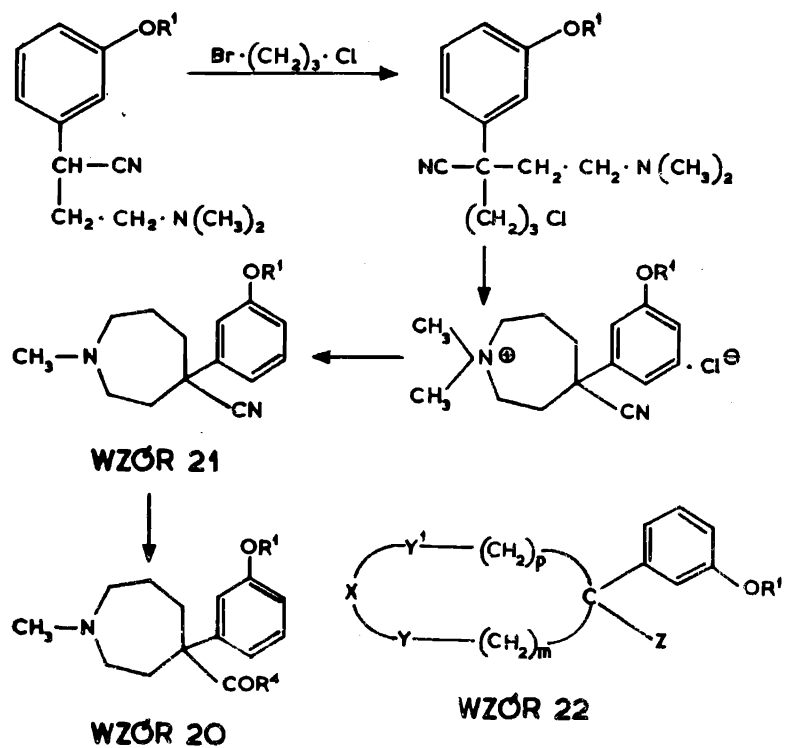
SCHEMAT 4



SCHEMAT 5



SCHEMAT 6



SCHEMAT 7