



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202334

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 337/12

A 61 K 31/38

(22) Přihlášeno 06 10 78

(21) PV 6510-78

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 30 07 82

[75]

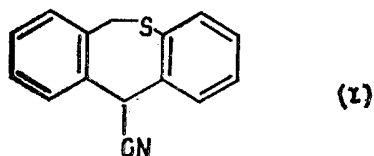
Autor vynálezu

RAJŠNER MIROSLAV, Ing., CSc. a
PROTIVA MIROSLAV, Dr., Ing., DrSc., Praha

[54] Způsob přípravy 6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-karbonitrilu

1

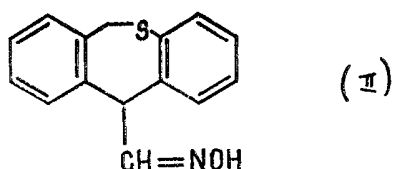
Vynález se týká způsobu přípravy 6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-karbonitrilu vzorce I



Tato látka je výhodným meziproduktem výroby farmakodynamicky účinných látek, zvláště psychotropních, kardiovaskulárně aktivních a protizánětlivých léčiv.

Nitril vzorce I byl zatím připraven pouze ve velmi nízkém výtěžku reakcí 11-chlor-6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepinu s kyani- dem stříbrným v benzenu (V. Seidlová se sp., Monatch. Chem. **96**, 650, **1965**).

Nyní bylo zjištěno, že nitril vzorce I lze získat podstatně výhodněji způsobem podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se 11-hydroximinomethyl-6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin vzorce II



2

dehydratuje s výhodou zahříváním s acetan- hydridem na teplotu 100 °C.

Výchozí oxim vzorce II je látka nová, její příprava je popsána v příkladu provedení.

Další podrobnosti způsobu přípravy podle vynálezu jsou uvedeny v příkladu provede- ní, který je ovšem jen ilustrací možností vy- nálezu, aniž by bylo jeho účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem po- pisovat.

Příklad

Směs 26,7 g surového 11-hydroximino- methyl-6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepinu a 16 g acetanhydridu se zahřívá 30 minut v lázni na 100 °C. Po ochlazení se rozloží vo- dou a extrahuje chloroformem. Chloroformo- vý roztok se zfiltruje přes sloupec 125 g kysličníku hlinitého aktivity II a chloroformový filtrát se odpaří. Zbytek (22,3 g) se přečistí krystalizací ze směsi 23 ml benzenu a 18 ml petroleteru. Získá se 14,8 g (60 %) téměř čistého 6,11-dihydrodibenzo(b, e)thie- pin-11-karbonitrilu (I) s t. t. 135 až 138 °C. Analyticky čistý produkt se získá další krys- talizací z etanolu, t. t. 137 až 139 °C. Identita- tu látky lze potvrdit pomocí NMR spektra.

Potřebný výchozí 11-hydroximino-6,11-di- hydrodibenzo(b, e)thiepin je novou látkou, kterou lze připravit ze známého dibenzo(b, e)thiepin-11(6H)-onu (M. Rajšner a M. Pro- tiva, Česk. Farm. **11**, 404, **1962**) dále uvede- ným postupem:

Ke směsi 19,2 g hořčiku a 40 ml absolutního tetrahydrofuranu se přidá 1,0 g chloridu rtuťnatého a směs se ponechá 5 minut v klidu. Potom se ochladí na -5 až -10°C a za míchání se během 1 h přikape roztok 60 ml čerstvě predestilovaného chlormetylmetyleru (C. S. Marvel a P. K. Porter, Org. Syn., Coll. Vol. 1, 377, 1932) v dalších 60 ml tetrahydrofuranu. Za stálého chlazení se směs míchá ještě další 1 hodinu. Potom se během 15 minut za stálého udržování uvedené teploty za míchání přikape roztok 90,4 g dibenzo(b, e)thiepin-11(6H)-onu ve 200 ml tetrahydrofuranu. Další 1 h se míchá za chlazení a potom se směs ponechá přes noc při teplotě místnosti v klidu. Druhý den se rozloží nalitím do roztoku 80 g chloridu amonného v 600 ml vody a extrahuje se eterem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se s uhlím a filtrát se odpaří. Zbytky rozpouštědel se odstraní ve vakuu při teplotě lázně do 40°C . Získá se 101,8 g (94 %) surového 11-metoxymetyl-6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-olu ve formě žlutohnědého viskózního oleje. Produkt je dostatečně čistý pro další zpracování.

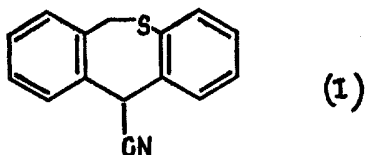
Směs 250 g surového 11-metoxymetyl-6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-olu a 720 ml 98 % kyseliny mravenčí se za míchání zahřívá 20 minut na 75 až 90°C . Potom se přidá 100 ml zředěné kyseliny sírové (10 ml kyseliny sírové a 90 ml vody) a směs se vaří 15 min pod zpětným chladičem. Po ochlazení se nalije na 2 kg směsi ledu a vody a extrahuje se benzenem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Krystalizací zbytku ze směsi 200 ml

benzenu a 190 ml petroleteru se získá 61,9 g krystalického 6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-11-karbaldehydu s t. t. 98 až 101°C (zbytek taje do 106°C). Matečný louh se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se predestiluje (t. v. 198 až $202^{\circ}\text{C}/133$ Pa) a destilát se krystalizuje ze směsi 50 ml benzenu a 50 ml petroleteru. Získá se dalších 43,7 g krystalického produktu s tímž bodem tání, jako má I. produkt. Celkem se tedy získá 105,6 g (48 %) prakticky čistého jmenovaného aldehydu. Analytický vzorek se získá rekrystalizací z benzenu, t. t. $100,5$ až 102°C (zbytek do 110°C).

Směs 12,0 g předešlého aldehydu, 5,0 g hydrochloridu hydroxylaminu, 6,0 g natriumhydrogenkarbonátu a 100 ml etanolu se vaří 1,5 hodiny pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se filtrací odstraní nerozpustné anorganické podíly a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozloží vodou a extrahuje chloroformem. Extrakt se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří. Zbytek se zahřeje s 30 ml etanolu. Po ochlazení se získá 5,3 g I. produktu krystalického 11-hydroximino-metyl-6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepinu s t. t. 153 až 157°C . Odpařením matečného louhu ve vakuu a krystalizací zbytku z 10 ml benzenu se získá 1,6 g II. produktu s t. t. 152 až 156°C . Celkový výtěžek je tedy 6,9 g (54 %). Krystalizací vzorku z etanolu se získá analytický vzorek s t. t. 150 až 152°C . Pro přípravu nitrilu vzorce I je možno použít surového nekystalického produktu, jaký se získá odpařením chloroformového extraktu.

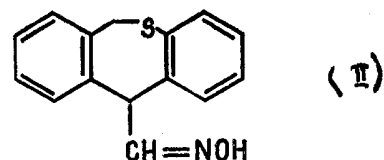
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin-karbonitrilu vzorce I



vyznačuje se tím, že se 11-hydroximino-

6,11-dihydrodibenzo(b, e)thiepin vzorce II



dehydratuje, s výhodou zahříváním s acetanhydridem na teplotu 100°C .