

PATENTE DE INVENCION

SC 4132.

418708



|                            |
|----------------------------|
| Int. Cl. 2. C 07D // A 01N |
|                            |
|                            |

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

418708

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ALQUIL-5 AMINO-10  
DIHIDRO-10, 11 DIBENZO[b,f]AZEPINAS.

=====

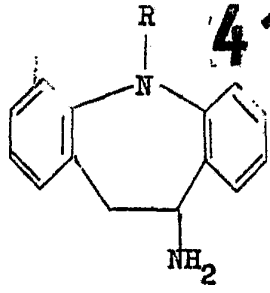
*Solicitante:* RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en  
22 Avenue Montaigne, Paris 8<sup>e</sup>, Francia.

=====

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de alquil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinas, de fórmula general:



418708

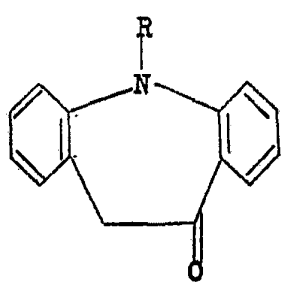


(I)

en la cual R representa un radical alquilo que contiene de uno a cinco átomos de carbono.

5. Los productos de fórmula general (I) son conocidos como útiles intermediarios en síntesis orgánica: son en particular las materias primas utilizadas para la preparación de los derivados de dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina descritos en la patente belga 752.411 y que son fungicidas agrícolas.

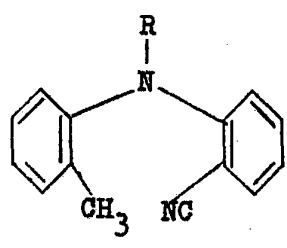
10. Hasta ahora los productos de fórmula general (I) se han preparado a partir de las cetonas de fórmula general:



(II)

15. en la cual R se define como anteriormente; las cetonas de fórmula general (II) se transforman primero en oximas correspondientes y después se reducen éstas a aminas por hidrogenación catalítica.

20. Se ha descubierto ahora que los productos de fórmula general (I) pueden prepararse por un procedimiento más simple y más rápido que el método anteriormente conocido haciendo intervenir los nitrilos de fórmula general:



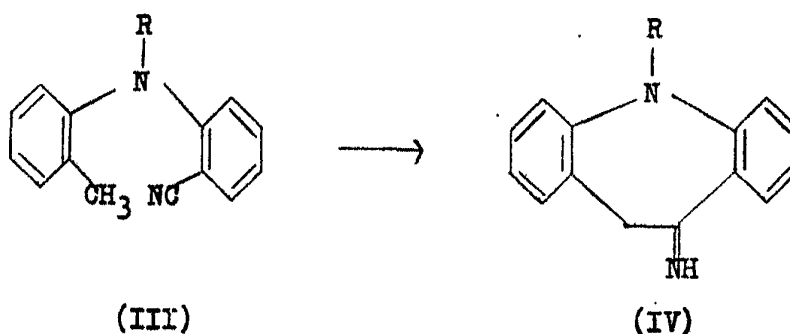
(III)



en la cual R se define como anteriormente, como materias primas.

5. El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de los productos de fórmula general (I), caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un N-alquil N-o.tolilantrenonitrilo de fórmula general (III) sobre un amiduro alcalino en un disolvente orgánico inerte, y después se somete eventualmente in situ el producto obtenido a una hidrogenación catalítica.

10. En el curso de la primera fase del procedimiento, los nitrilos de fórmula general (III) son ciclados en imino-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepinas según el siguiente esquema reaccional:



15. Esta ciclización se efectúa bajo la acción de un amiduro alcalino tal como un amiduro de potasio, de sodio o de litio que se prepara según procedimientos conocidos, por ejemplo haciendo reaccionar una amina directamente con el metal alcalino o un compuesto organometálico como el fenillitio, el naftillitio, el naftilsodio, etc. Los amiduros de sodio o

20. de litio preparados con aminas secundarias como piperidina, dimetilamina, dietilamina, N-metilánilina son particularmente convenientes. La cantidad de amiduro empleada es de al menos un mol por mol de nitrilo tratado. El disolvente orgánico

418708



5. inerte utilizado es un disolvente aprótico polar inerte en condiciones de la reacción, tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetoxi-1,2 etano, dioxano. Puede utilizarse como disolvente hexametilfosfotriamida solo o mezclado con uno de los disolventes citados anteriormente o con un hidrocarburo alifático o aromático como hexano, benceno, tolueno. Cuando la amina que sirve para preparar el amiduro es líquida, como por ejemplo la piperidina, se efectúa comodamente la reacción de ciclización de los nitrilos de fórmula general (III) en un exceso de dicha amina; en este caso se prepara el amiduro alcalino en un exceso de amina y después se agrega el nitrilo de fórmula general (III).

10. La reacción del antranilonitrilo de fórmula (III) con el amiduro se efectúa a temperaturas comprendidas entre -25°C y +50°C y con preferencia entre +20°C y +40°C.

15. El producto de ciclización de fórmula (IV) no se aísla por lo general y la hidrogenación catalítica que constituye la segunda etapa del procedimiento puede efectuarse directamente sobre la masa reaccional.

20. Se hace en presencia de catalizadores corrientes de hidrogenación tales como paladio, platino, rodio, rutenio, níquel y níquel Raney, a una temperatura de 20° a 150°C y bajo una presión de hidrógeno que puede alcanzar 150 bares. La amina resultante de esta hidrogenación se aísla y purifica a continuación, eventualmente en forma de sus sales.

25. Las N-alkil N-o-tolilantranilonitrilos de fórmula general (III) que son otro objeto del invento pueden prepararse por alquilación de N-o-tolilantranilonitrilo. La alquilación de este nitrilo para obtener los compuestos de fórmula (III) se realiza según los métodos usuales de alquilación de
- 30.



las aminas con ayuda de un halogenuro de alquilo o un sulfato de alquilo por ejemplo, en presencia de un agente mineral alcalino, en un disolvente inerte. Los N-álquil N-o-fenilantranilonitrilos son productos nuevos y pueden utilizarse como agentes intermediarios en síntesis orgánica.

5.

El N-o-tolilantranilonitrilo puede prepararse con paso intermedio por la amida correspondiente según el procedimiento descrito en la patente francesa 1.491.255, o por reacción de ácido N-o-tolilantranílico con una organosililamina primaria, en presencia de un ácido de Lewis según el procedimiento descrito en la solicitud de patente alemana 2.205.360.

10.

Los ejemplos siguientes, facilitados a título no limitativo, ilustran la realización del procedimiento según el invento:

15.

EJEMPLO 1

En un matraz de 500 cm<sup>3</sup>, se carga, bajo atmósfera de nitrógeno, 5,7 g de naftaleno, 70 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano anhidro y 0,630 g de litio en gránulos, y se enfría a 0°C. Se vacía a continuación una solución de 4,80 g de dimetilamina en 100 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y se deja a 0°C durante 1 hora. Se lleva la temperatura a 30°C y se vacía una solución de 9,90 g de N-metil N-o-tolilantranilonitrilo en 20 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Después de una hora, se enfría la masa de reacción a 3°C aproximadamente en un baño de hielo y acetona y se agregan lentamente 10 cm<sup>3</sup> de alcohol etílico anhidro.

20.

25.

Se transvasa la masa de reacción de color amarillo-verdoso en un autoclave enfriado a 0°C, purgado con nitrógeno y que contiene 1 g de níquel Raney en suspensión en 50 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Se satura por una corriente de amoniaco y después se establece en el autoclave una presión de hidróge-

30.



- no de 50 bares, y se caldea hasta 90°C durante 2 horas. Tras enfriamiento y purga con nitrógeno, se agrega 3 cm<sup>3</sup> de agua, después se transvasa la masa de reacción y se calienta a reflujo durante 45 minutos, se filtra y se lava el precipitado
5. en filtro con 2 veces 15 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano caliente. A continuación se enfría el filtrado en un baño de hielo y se agrega lentamente una solución acuosa de ácido clorhídrico 10 N hasta un valor pH de 5-6 y se deja de nuevo 30 minutos en el hielo. Se separa por filtración un producto sólido que
10. se enjuaga por 4 veces 20 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y se evapora a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtiene así 10,07 g de clorhidrato de metil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo[b,f]azepina que funde con descomposición hacia 270°C. Rendimiento 86,8 %.
15. El N-metil N-o-tolilantranilonitrilo de partida puede prepararse de la forma siguiente:
- a) En un autoclave de 500 cm<sup>3</sup> se carga 56,8 g de ácido N-o-tolilantranílico, 92,5 g de hexametildisilazano y 0,75 g de cloruro de aluminio. Tras haber purgado con nitrógeno, se calienta a presión autógena durante 2 horas a 260°C.
20. Después de enfriada, se extrae la mezcla de reacción por 1000 cm<sup>3</sup> de éter etílico, se lava la capa eterada por 4 veces 100 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa de carbonato de sodio al 10 % y después con agua hasta la neutralidad. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y luego se evapora el éter del filtrado;
25. se obtiene así un producto sólido, de coloración marrón que se recristaliza en 100 cm<sup>3</sup> de hexano; se aísla así 44,1 g de un polvo blanco que funde a 74°C, que se identifica por análisis infra-rojo y resonancia magnética nuclear como N-o-tolilantranilonitrilo. Rendimiento 85 %.
- 30.



- b) En un matraz provisto de un refrigerante ascendente y de una ampolla de vaciado, se carga 20,8 g de N-*o*-tolilantranilonitrilo y 160 cm<sup>3</sup> de acetona y después se calienta a 40°C y se agrega lentamente 9,34 g de hidróxido de potasio en polvo (en forma de potasa al 80 % de hidróxido potásico). Se mantiene bajo agitación, a 40°C y durante 20 minutos la solución que se colorea en rojo. Se vacía a continuación, en 36 minutos, una solución de 13,5 g de sulfato de metilo en 40 cm<sup>3</sup> de acetona y se prosigue la agitación a 40°C durante 2 horas. Se elimina la acetona por destilación, se recupera el residuo por 250 cm<sup>3</sup> de agua y después se extrae por 3 veces 80 cm<sup>3</sup> de éter dietílico. Las capas eterificadas unidas son lavadas por 4 veces 30 cm<sup>3</sup> de agua, secadas sobre sulfato de sodio y filtradas. Por concentración del filtrado se obtiene 24,2 g de un residuo sólido cuya recristalización en 50 cm<sup>3</sup> de ciclohexano permite obtener 19,8 g de un producto sólido, blanco, que funde a 68°C y es identificado por análisis infra-rojo, resonancia magnética nuclear y microanálisis como N-metil N-*o*-tolilantranilonitrilo. Rendimiento 89 %.

20.

EJEMPLO 2

- Se opera como en el ejemplo 1 pero reemplazando el litio metálico por sodio (2,05 g). La reacción del amiduro de sodio con nitrilo se efectúa a 40°C durante 1 hora. Al efectuarse la hidrogenación en níquel Raney en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, se obtiene al fin de la operación 8,2 g de clorhidrato de metil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo/b,f/azepina.

25.

EJEMPLO 3

- A 160 cm<sup>3</sup> de piperidina se agrega 1 g de sodio metálico finamente cortado y se calienta a reflujo (106°C) hasta

30.



la disolución. Se enfría entonces a 0°C, y después se agrega una solución de 2,76 g de N-metil N-o-tolilantranilonitrilo en 28 cm<sup>3</sup> de piperidina. La temperatura de la masa de reacción estando mantenida a 0°C, se deja bajo agitación durante 1 hora.

5. Luego se deja elevar la temperatura hasta 40°C y se mantiene la mezcla a esta temperatura durante 1 hora. Se destila entonces 168 cm<sup>3</sup> de piperidina bajo presión reducida (20 mm de mercurio).

10. El residuo recogido por 80 cm<sup>3</sup> de etanol se vierte en un autoclave purgado con nitrógeno, y después saturado de amoníaco. Se agrega a continuación 1 g de níquel Raney y se establece una presión de 30 bares de hidrógeno en el autoclave. Se calienta entonces 1 hora a 90°C-100°C. Tras enfriamiento y purga con nitrógeno, se recupera la masa de reacción por 150 cm<sup>3</sup>
15. de éter etílico y después se lava sucesivamente la fase eterificada por 50 cm<sup>3</sup> de agua 2 veces 50 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa saturada de sulfato sódico y 4 veces 50 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa eterificada es extraída a continuación por 2 veces 15 cm<sup>3</sup> y después 10 cm<sup>3</sup> de
20. ácido metanosulfónico y lavada con 15 cm<sup>3</sup> de agua. La capa acuosa así obtenida es inmediatamente alcalinizada por adición de una solución acuosa de sosa 10 N. Se extrae con 3 veces 70 cm<sup>3</sup> de éter, se lava con agua y se seca sobre carbonato de potasio. Por evaporación del éter etílico bajo presión reducida se obtiene 2,63 g de un producto oleoso el cual es
25. purificado por paso sobre una columna de alúmina básica (lavado de la columna por la mezcla éter de petróleo - benceno 50/50 en volumen y elución del producto por acetato de etilo). Tras evaporación del eluado se obtiene 1,48 g de un producto
30. que se lava con éter de petróleo y se seca. Este producto



tiene entonces un punto de fusión de 90-92°C. Se identifica como metil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo/b,f/azepina.

EJEMPLO 4

5. A 60 cm<sup>3</sup> de piperidina que contiene 2,01 g de naftaleno, se agrega 0,11 g de litio y se mantiene bajo agitación a 20°C aproximadamente hasta la disolución. Se agrega a continuación a esta solución 1,73 g de N-metil N-o-tolilantranilonitrilo a su vez en solución en 17 cm<sup>3</sup> de piperidina (duración de colada: 13 minutos) y se mantiene bajo agitación a
10. temperatura ambiente hasta la transformación completa del nitrilo empleado, siendo seguida ésta por cromatografía sobre capa delgada (disolvente ciclohexano/acetato de etilo, 4-1, en volúmen). Se elimina entonces la piperidina por destilación y se somete el residuo a un tratamiento de hidrogenación análogo al del ejemplo anterior y se trata la masa de reacción
15. de la misma forma para aislar la metil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo/b,f/azepina.

N O T A

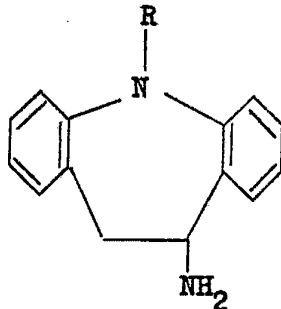
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en
25. Francia con el nº 72-32.287 de 12 de septiembre de 1.972, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO DE
30. PREPARACION DE ALQUIL-5 AMINO-10 DIHIDRO-10,11 DIBENZO/b,f/-

418708

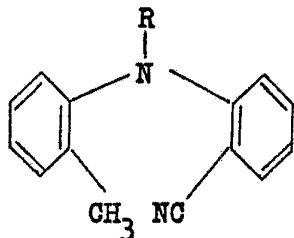


AZEPINAS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento de preparación de alquil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo/b,f/azepinas de fórmula general:



5. en la cual R representa un radical alquilo que contiene 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque se hace reaccionar un N-alquil N-o-tolilantranilonitrilo de fórmula general:



10. en la cual R se define como anteriormente, sobre un amiduro alcalino en un disolvente orgánico y después se somete el producto formado a una hidrogenación catalítica.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el amiduro alcalino es amiduro de litio o de sodio.

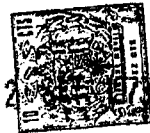
15. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el disolvente orgánico es un disolvente aprótico polar inerte en las condiciones de la reacción.

20. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente es la amina que sirve para la preparación del amiduro alcalino.

*m/e*

418708

- 11 -



5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la amina es piperidina.

5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrogenación catalítica se efectúa sobre níquel de Raney.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el N-alquil N-o-tolilantranilonitrilo es el N-metil-N-o-tolilantranilonitrilo.

10. 8.- Procedimiento de preparación de alquil-5 amino-10 dihidro-10,11 dibenzo/b,f/azepinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

12 SET. 1973

Madrid,

15. RHONE-POULENC S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y MUÑOZ  
D.º. Firmador: L. García Fernández

m/c