



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 75561

C (45) Patenti on myönnetty
2.10.1988

(51) Kv.lk.4/Int.Cl.4 C 07 D 223/24

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patentihakemus – Patentansökning	803078
(22)	Hakemispäivä – Ansökningsdag	29.09.80
(23)	Alkupäivä – Giltighetsdag	29.09.80
(41)	Tullut julkiseksi – Blivit offentlig	01.05.81
(44)	Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. – Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.03.88
(86)	Kv. hakemus – Int. ansökan	
(32)(33)(31)	Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet	30.10.79
	Sveitsi-Schweiz(CH) 9703/79-2	

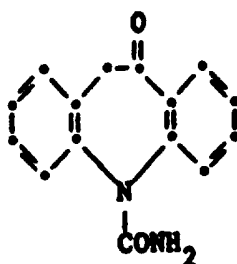
(71) Ciba-Geigy AG, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

(72) Ernst Aufderhaar, Kaiseraugst, Sveitsi-Schweiz(CH)

(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

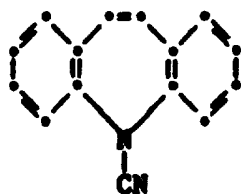
(54) Menetelmä 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiinin valmistamiseksi ja siihen tarvittavat uudet välituotteet - Förfarande för framställning av 5-karbanoyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibens[b,f]-azepin och därtill nödvändiga mellanprodukter

Keksinnön kohteena on uusi ja teknisesti edistyksellinen menetelmä kaavan III



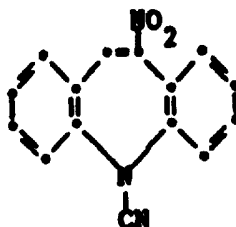
(III),

mukaisen 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]-atsepiinin valmistamiseksi, jolle menetelmälle on tunnusomaista että kaavan I



(I)

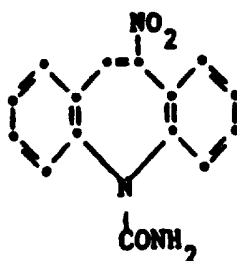
mukainen 5-syano-5H-dibents[b,f]atsepiini nitrataan nitrausolosuhteissa stabiilissa liuottimessa lämpötilavälillä 0-120 °C, erityisesti 40-80 °C, ja saatu kaavan II



(II)

mukainen 5-syano-10-nitro-5H-dibents[b,f]atsepiini joko

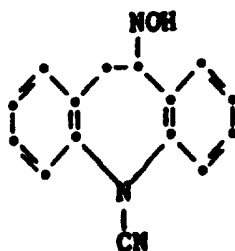
a) hydrolysoidaan hydrolysointimenetelmällä, joka ei vaikuta 10-nitroryhmään, kaavan IV



(IV)

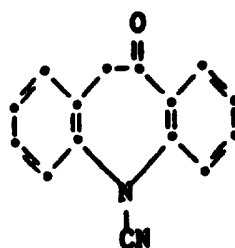
mukaiseksi 5-karbamoyyli-10-nitro-5H-dibents[b,f]atsepiiniksi, tässä yhdisteessä pelkistetään 10-nitroryhmä 10-isonitrosoryhmäksi ja saatu 10-isonitrosoyhdiste hydrolysoidaan kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi, tai

b) pelkistetään lämpötilavälillä 10-100 °C, edullisesti 30-70 °C, kaavan VI



(VI)

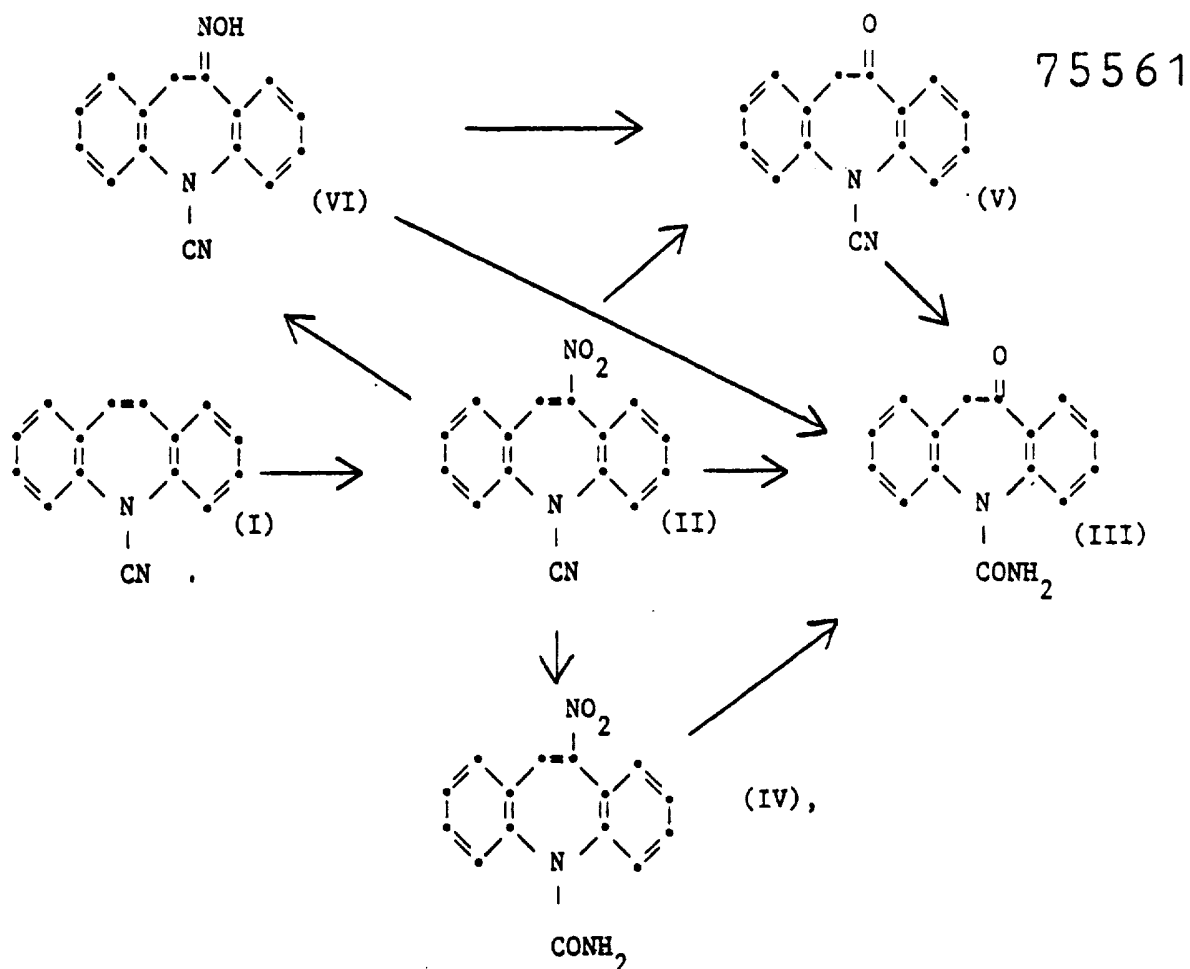
mukaiseksi 5-syano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibents-
[b,f]atsepiiniksi ja tämä hydrolysoidaan suoraan tai kaa-
van V



(V)

mukaisen 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]-atse-
piinin kautta kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi, jolloin 5-
syanoryhmän hydrolyysi tapahtuu lämpötilavälillä -5 - +150
°C, edullisesti 0-40 °C.

Keksinnön mukainen menetelmä voidaan esittää myös seu-
raavan reaktiokaavion avulla:



DE-hakemusjulkaisusta 2 011 087 tunnetaan menetelmä 5-karbonyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinin valmistamiseksi hydrolysoimalla 10-metoksi-5H-dibents(b,f)atsepiini-5-karboksamidia vesipitoisten mineraalihappojen avulla. Tämän lähtömateriaalin valmistus on esitetty belgialaisessa patenttijulkaisussa 597 793, jonka mukaisesti bromataan esim. 5-asetyyli-5H-dibents(b,f)atsepiini 5-asetyyli-10,11-dihydro-10,11-dibromi-5H-dibents(b,f)atsepiiniksi, muunnetaan tämä 5-asetyyli-10-bromi-5H-dibents(b,f)atsepiiniksi ja valmistetaan tästä 10-metoksi-5H-dibents(b,f)atsepiini. Tämä muunnetaan sitten käsittelemällä sitä fosgeenilla vastaavaksi karbonyylikloridiksi, josta saadaan saattamalla se reagoimaan ammoniakkin kanssa 10-metoksi-5H-dibents(b,f)atsepiini-5-karboksamidi. Verrattuna tähän suhteellisen lukuisten väliasteiden johdosta vaivalloisesti suoritettavaan ja tämän lisäksi suuren, vain välituotteiden muodostamiseen tarvittavan bromikuluksensa johdosta haitalliseen valmistusmenetelmään, sisältää kek-

sinnön mukainen menetelmä vain muutamia menetelmävaiheita, jotka voidaan suorittaa yksinkertaisella ja selvällä tavalla välttämättä kalliit reagenssit ja jotka tämän lisäksi johtavat kaavan III mukaiseen lopputuotteeseen, jonka tuotto on korkea ja jota saadaan erittäin puhtaana.

Yhdisteen I keksinnön mukainen nitraus kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi tapahtuu tavanomaisten nitrausaineiden, esim. dityypitrioksidin (N_2O_3) avulla, joka on mahdollisesti sekoitettu happeen, esim. ilmaan, tai dityypitetrioksidin (N_2O_4) tai tällaisten yhdisteiden seosten avulla, mutta tämän lisäksi myös typpihapon avulla. Reaktio suoritetaan sopivassa liuottimessa, etenkin sellaisessa, joka pysyy stabiilina nitrausolosuhteissa eikä saa aikaan ei-toivottuja reaktioita nitrausaineen kanssa. Ensi sijassa tulevat kysymykseen alempialkaani- tai halogeeni-alempialkaanikarboksyylit hapot, joissa on kulloinkin korkeintaan 4 hiiliatomia, esim. etikkahappo, propionihappo, n-voihappo tai isovoihappo, edelleen esim. trifluori- tai trikloorietikkahappo, mahdollisesti veteen sekoitettuna, tai näiden anhydridit, esim. etikkahappo-, propionihappo-, n-voihappo-, isovoihappo- tai trifluorietikkahappoanhydridi tai tällaisten karboksyylihappojen ja vastaavien anhydridien seokset. Keksinnön mukaisen menetelmän erään edullisen suoritustavan mukaisesti liuottimina käytetään mainittujen alempialkaanikarboksyylihappojen anhydridejä, esim. etikkahappoanhydridiä, mahdollisesti sekoitettuna alempialkaanikarboksyylihappoon, esim. etikkahappoon.

Lähtömateriaalin suhde käytettyyn liuotinainemäärään (paino/tilavuus) voi vaihdella laajoissa rajoissa. Edullisesti käytetään lähtöaineen suhteena liuotinaineeseen suhdetta 1:3-1:30. Reaktiolämpötila on n. $0-120^{\circ}C$, etenkin $40-80^{\circ}C$.

Julkaisun Chemical Reviews 36, (1945), s. 211-212 mukaisesti syntyy styreenin ja typpitrioksidin reaktiosta nitroso- ja nitroyhdisteiden seos. Tämän lisäksi tulee styreenin ja typpitrioksidin reaktiotuotteen johtaa 1-nitro-fenyylieetteriin, kun reaktiotuote alistetaan vesihöyrytislaukseen. Edelleen julkaisussa on esitetty, että stilbeenin reaktio typpitetrioksidin kanssa johtaa 1,2-dinitro-1,2-difenyylieetteriin. Saman julkaisun sivun 218 mukaisesti tuottaa sykloheksenin reaktio kuivan typpitetrioksidin kanssa kylmässä petrolieetterissä vastaan bis-nitroso-nitro johdannaisen ja öljymäisiä sivutuotteita.

Julkaisussa J.Org.Chem. 28, (1963), s. 125-129 esitetään, että olefiinin reaktiotuote dityppitetroksidin kanssa sisältää olennaisesti nitro- ja nitrosoryhmiä, jonka tuotteen muuntaminen nitro-olefiiniyhdisteiksi vaatii trietyyliamiinin lisäämistä. Siten saatetaan esim. syklo-okteeni reagoimaan dityppitetroksidin kanssa ja saatu reaktiotuotetta käsitellään tämän jälkeen trietyyliamiinilla, minkä jälkeen saadaan 1-nitrosyklo-okteenia.

Nyt kuitenkin havaittiin yllättävällä tavalla, että keksinnön mukaisessa nitrauksessa ei tarvita ylimääräisiä toimenpiteitä, kuten esim. vesihöyrytislausta tai reaktioseoksen käsittelyä trietyyliamiinilla, ja aivan yksinkertaisesti suoritettava viimeistely johtaa kaavan II mukaisen nitroyhdisteen täysin hyviin tuottoihin. Tämä yhdiste on uusi eikä sitä ole kirjallisuudessa esitetty.

Keksinnön mukaisesti tähän liittyy kaavan II mukaisen yhdisteen muunto kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi. Tätä varten saatetaan ensin syanoryhmä reagoimaan hydrolyysin avulla karboksamidiryhmäksi. Tätä reaktiota varten tulevat kysymykseen vain sellaiset hydrolyysimenetelmät, jotka eivät haittaa kaksoissidoksessa olevaa 10-nitroryhmiä. Tarkoituksenmukaisesti hydrolysoidaan happamien aineiden, esim. mineraalihappojen, kuten rikkihapon, suolahapon, mahdollisesti myös muurahaishapon avulla. Mieluimmin käytetään booritrifluoridia ekvimolaarisena määränä tai vähäisenä ylimääränä liuoksena alempialkaani- tai halogeenialempialkaanikarboksyylihapossa, esim. edellä mainitun laatuissa, kuten etikkahapossa tai trifluorietikkahapossa, jolloin voidaan käyttää myös booritrifluoridin määrättyjä yhdisteitä jonkin mainitun karboksyylihapon, kuten etikkahapon kanssa. esim. kaavan $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ mukaisia yhdisteitä. Mahdollisesti lisätään hydrolyysin suorittamiseksi reaktioseokseen jokin ylimääräinen inertti liuotin, esim. luonteeltaan aromaattinen, kuten klooribentseeni. Tähän liittyy reaktioseoksen tai vastaavasti saadun ja mahdollisesti puhtaassa muodossa eristetyn kaavan IV mukaisen yhdisteen ja BF_3 :n additioyhdisteen käsittely hydrolysoivilla aineilla, esim. vedellä, minkä jälkeen saadaan kaavan IV mukainen 5-karbamoyyli-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiini puhtaassa muodossa.

Nitriiliryhmän hydrolyysi karboksamidi-ryhmäksi booritrifluoridin avulla etikkahapon läsnäollessa tunnetaan julkaisusta

J.Org.Chemistry 20, (1955), 1448. Siinä esitetty työskentelytapa vaatii korkeita lämpötiloja, suuren ylimäärän booritrifluoridia ja vesipitoisen etikkahapon käyttöä, joka muodostaa yhdessä booritrifluoridin kanssa erittäin korrosiivisen liuoksen, minkä johdosta sen tekninen käyttö, etenkin korkeissa lämpötiloissa on rajoitettu ja sitä voidaan käyttää vain erityisissä olosuhteissa teknisissä laitteistoissa.

Sitä vastoin keksinnön mukainen menetelmä sallii booritrifluoridin käytön yksinomaan ekvimolaarisina tai hieman ylimääränä käytettyinä määrinä vedettömissä liuottimissa huoneen lämpötilassa. Eräs toinen etu on se, että booritrifluoridin määrätty additioyhdiste kaavan IV mukaisen hydrolyysituotteen kanssa voidaan eristää erittäin puhtaana ja lähes kvantitatiivisella tuotolla myös erittäin epäpuhtaista reaktioseoksista ja muuntaa vedellä tapahtuvan käsittelyn avulla kaavan IV mukaiseksi puhtaaksi hydrolyysituotteeksi.

Tähän liittyy keksinnön mukaisesti saadun kaavan IV mukaisen välituotteen muunto, mahdollisesti ilman, että tämä on eristetty puhtaassa muodossa, kaavan III mukaiseksi lopputuotteeksi. Tätä varten kaavan IV mukainen yhdiste alistetaan pelkistäviin olosuhteisiin, mahdollisesti katalyyttisesti aktivoituneen vedyn, kuten hydrauskatalyysaattorin, mahdollisesti nikkeli- tai jalometallikatalyysaattorin, esim. Raney-nikkelin tai palladium-hiili-katalyysaattorin läsnäollessa käytetyn vedyn vaikutukselle sopivassa liuotuksessa. esim. korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävässä alempialkanolissa, kuten metanolissa tai etanolissa, tai kehittyvän vedyn vaikutukselle, esim. sopivan metallin, kuten mahdollisesti amalgamoidun sinkin, etenkin raudan avulla hapossa. esim. mineraalihapossa, kuten laimennetussa rikkihapossa tai karboksyylihapossa, kuten alempialkaanikarboksyylihapossa, esim. jossakin yllämainituissa, kuten etikkahapossa, tai kemiallisen pelkistysaineen, esim. tina(II)-kloridi $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$:n avulla, hydrolysoidaan saatu pelkistystuote samassa reaktioerässä, esim. veden avulla ja eristetään kaavan III mukainen lopputuote puhtaassa muodossa. Tämä saadaan osittain erittäin hyvällä tuotolla ja erittäin puhtaana.

Voidaan kuitenkin myös menetellä siten, että hydrolysoidaan kaavan II mukainen yhdiste veden läsnäollessa happamien aineiden,

esim. kuten yllä on esitetty, kuten esim. booritrifluoridin avulla etikkahapossa, mahdollisesti jonkin toisen inertin liuottimen, mahdollisesti luonteeltaan aromaattisen liuottimen, kuten klooribentseenin läsnäollessa, ja reaktioseokseen sisältyvä kaavan IV mukainen yhdiste pelkistetään eristämättä sitä tämän jälkeen, mahdollisesti kuten esitetty, esim. katalyyttisesti aktivoidun vedyn, kuten hydrauskatalysaattorin, kuten nikkeli- tai jalometallikatalysaattorin, esim. Raney-nikkelin tai palladium-hiili-katalysaattorin läsnäollessa käytetyn vedyn avulla tai kehittyvän vedyn avulla, mahdollisesti kuten esitetty, esim. raudan avulla hapossa, mahdollisesti mineraalihakossa, esim. vesipitoisessa suolahapossa tai alempialkaani- tai halogeenialemppialkaanikarboksyylihakossa, mahdollisesti, kuten esitetty, esim. etikkahapossa tai reaktioerässä jo esiintyvän BF_3 -etikkahappo-vesi-seoksen avulla. Reaktioseoksessa oleva pelkistystuote hydrolysoidaan eristämättä sitä tämän jälkeen tai myös samanaikaisesti happamen aineen avulla mahdollisesti kuten esitetty, esim. vesipitoisen hapon, mahdollisesti reaktioseoksessa esiintyvän BF_3 -etikkahappo-vesi-seoksen avulla ja saatu kaavan III mukainen lopputuote eristetään puhtaassa muodossa.

Kaavan IV mukainen yhdiste ja sen booritrifluoridin kanssa muodostettu addukti ovat uusia eikä niitä ole kirjallisuudessa esitetty.

Keksinnön mukaisen menetelmän muunnelma kaavan III mukaisen lopputuotteen valmistamiseksi on tunnettu siitä, että pelkistetään kaavan II mukaisessa yhdisteessä 10-nitro-ryhmä, pelkistystuote hydrolysoidaan, saatu kaavan V mukainen 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiini hydrolysoidaan ja saatu kaavan III mukainen lopputuote eristetään puhtaassa muodossa. Keksinnön mukaisen menetelmän tämä muunnelma muodostuu siten, että kaavan II mukainen yhdiste muunnetaan kaavan V mukaiseksi ja tästä valmistetaan kaavan III mukainen lopputuote. Tämän mukaisesti pelkistetään kaavan II mukaisessa 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinissa nitroryhmä jollakin edellä esitetyllä menetelmällä ja muunnetaan reaktioseoksessa syntynyt välituote hydrolyysin avulla kaavan V mukaiseksi yhdisteeksi. Pelkistys voidaan suorittaa, kuten edellä on esitetty, esim. katalyyttisesti aktivoidun vedyn, kuten hydrauskatalysaattorin, mahdollisesti nikkeli- tai jalometallikatalysaattorin, esim. Raney-nikkelin tai palladium-hiili-katalysaattorin läsnäollessa käytetyn vedyn avulla sopivassa liuot-

timessa, esim. korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävässä alempialkanolissa, esim. metanolissa tai etanolissa, tai kehittyvän vedyn avulla, mahdollisesti sopivan metallin, kuten mahdollisesti amalgamoidun sinkin tai etenkin raudan avulla hapossa, esim. mineraalilihapossa, kuten laimennetussa rikkihapossa tai konsentroidussa suolahapossa tai alempialkaanikarboksyylilihapossa, mahdollisesti josakin yllä mainitussa, esim. etikkahapossa, tai kemiallisen pelkistysaineen, kuten mahdollisesti tina(II)-kloridi. $2H_2O$:n avulla. Tällöin voidaan käyttää ylimääräisiä liuottimia, mahdollisesti 1-4 hiiliatomia sisältävää alempialkanolia, esim. etanolia tai kulloinkin korkeintaan 4 hiiliatomia alempialkoksi- ja alempialkanoliosassa sisältävää alempialkoksialempialkanolia, esim. 2-metoksi- tai 2-etoksietanolia ja/tai luonteeltaan aromaattista liuotinta, esim. mahdollisesti alempialkyloitua, kuten metyloitua tai halogenoitua, kuten kloorattua bentseeniä, kuten bentseeniä, toluenia tai klooribentseeniä. Reaktiolämpötila on $10-100^{\circ}C$, mieluummin $30-70^{\circ}C$. Reaktioseos alistetaan tämän jälkeen, tarkoituksenmukaisesti liukenemattomien osien poistamisen jälkeen hydrolyysiin, esim. veden vaikutukselle, ja eristetään viimeistelyn jälkeen kaavan V mukainen 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiini puhtaassa muodossa, jota saadaan hyvällä tuotolla ja erittäin puhtaana. Tämä yhdiste on uusi eikä sitä ole esitetty kirjallisuudessa. Kaavan II mukaisen yhdisteen kaavan V mukaiseksi yhdisteeksi tapahtuvan muunnon eräs edullinen suoritusmuoto muodostuu siten, että metallin, esim. raudan avulla tapahtuvaa pelkistystä varten, kuten edellä esitetty, käytetään liuotinta, joka pitää muodostuvat metalli-, esim. rautasuolat liuoksessa ja siten estää pitkälti vaikeasti suodatettavan sakan, esim. lietteen esiintymisen. Tällaisia liuottimia ovat esimerkiksi vahvasti polaariset orgaaniset liuottimet, mahdollisesti etyleeniglykolin alempialkyylieetteri, jossa alempialkyylissä on korkeintaan 4 hiiliatomia ja se on esimerkiksi metyyli tai etyyli, ja on tämän mukaisesti esim. etyleeniglykoli-monoetyyliesteri.

Tähän liittyy kaavan V mukaisessa yhdisteessä olevan syanoryhmän muunto kaavan III mukaisen lopputuotteen karboksamidiryhmäksi hydrolyysin avulla. Tämä voidaan suorittaa emäksisten tai happamien aineiden avulla. Emäksisinä aineina tulevat tällöin kysymykseen maa-alkali- tai alkalimetallien oksidit tai hydroksidit, esim. magnesium- tai kalsiumhydroksidi, edelleen esim. natrium-

hydroksidi, mahdollisesti peroksidin, kuten vetyperoksidin läsnäollessa, tai alkalimetallikarbonaatti, kuten natriumbikarbonaatti, sekoitettuna vetyperoksidiin, kun taas happamina aineina tulevat kysymykseen esim. mineraalihat, kuten rikkihappo tai polyfosforihappo, edelleen korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävät alempialkaani- tai halogeenialempialkaanikarboksyylihat, esim. muurahais- tai etikkahappo tai vast. trikloori- tai trifluorietikkahappo sekoitettuna mineraalihappohin, esim. konsentroituun rikkihappoon. Happamia aineita ovat edelleen Lewis-hapot, esim. booritrifluoridi, joka voi esiintyä liuoksena yllä mainitun laatuaisessa alempialkaanikarboksyylihapossa, kuten etikkahapossa tai myös määrättynä yhdisteenä, esim. kaavan $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_2\text{COOH}$ mukaisena yhdisteenä. Mahdollisesti lisätään reaktioseokseen vielä jokin toinen liuotin, esim. luonteeltaan aromaattinen, kuten mahdollisesti klooribentseeni. Reaktiolämpötilat ovat $-5 - +150^\circ\text{C}$, mieluummin $0-40^\circ\text{C}$.

Tämän menetelmän eräs muunnelma muodostuu siten, että kaavan V mukaisen välituotteen valmistamiseksi pelkistetään 10-nitroryhmä kaavan II mukaisessa yhdisteessä, eristetään saatu kaavan VI mukainen 5-syano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiini puhtaassa muodossa, hydrolysoidaan tämä kaavan V mukaiseksi 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiiniksi ja eristetään tämä puhtaassa muodossa. Tämä menetelmän muunnelma on tunnettu siitä, että pelkistetään kaavan II mukaisessa yhdisteessä oleva nitroryhmä kaavaa VI vastaavaksi 10-isonitrosoyhdisteeksi, kuten esitetty, esim. sinkkipölyn avulla hapossa, mahdollisesti edellä esitetyn laatuaisessa alempialkaanikarboksyylihapossa, kuten etikkahapossa mahdollisesti inertin liuottimen, kuten edellä mainitun laatuaisen alempialkanolin, esim. etanolin läsnäollessa, tai vedyn avulla hydrauskatalysaattorin, kuten jalometallikatalysaattorin, esim. palladium-hiili-katalysaattorin läsnäollessa sopivassa liuottimessa, mahdollisesti luonteeltaan aromaattisessa liuottimessa, esim. pyridiinissä, ja saatu kaavan IV mukainen 5-syano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiini eristetään puhtaassa muodossa. Tätä saadaan hyvällä tuotolla ja erittäin puhtaana. Yhdiste on uusi eikä sitä ole esitetty kirjallisuudessa. Kaavan VI mukainen yhdiste muunnetaan tämän jälkeen hydrolyysin avulla kaavan V mukaiseksi yhdisteeksi siten, että hydrolysoidaan

etenkin happamien aineiden avulla, mahdollisesti kuten esitetty, kuten hapon, mahdollisesti mineraalihapon, esim. suolahapon tai rikkihapon, tai alempialkaani- tai halogeenialempialkaanikarboksyyliahapon, esim. etikkahapon tai trifluorietikkahapon avulla veden läsnäollessa. Mahdollisesti reaktioseokseen lisätään vielä ylimääräinen liuotin, esim. luonteeltaan aromaattinen liuotin, kuten esim. mahdollisesti korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävällä alempi-alkyyylillä, kuten mahdollisesti metyyylillä, tai halogeenilla, kuten kloorilla substituoitu bentseeni, kuten bentseeni, tolueeni tai klooribentseeni, tai alempialkaanikarboksyylihappo, mahdollisesti edellä mainitun laatuinen, esim. etikkahappo, tai korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävä alempialkanoli, esim. etanoli, tai käytetään tällaisten liuottimien seoksia. Reaktioseoksesta eristetään sitten kaavan V mukainen yhdiste puhtaassa muodossa, mikä sitten, kuten yllä esitettiin, muunnetaan kaavan III mukaiseksi lopputuotteeksi.

Keksinnön mukaisen menetelmän vielä eräs muunnelma kaavan III mukaisen lopputuotteen valmistamiseksi on tunnettu siitä, että hydrolysoidaan kaavan VI mukainen yhdiste ja saatu kaavan III mukainen lopputuote eristetään puhtaassa muodossa.

Tämän menetelmän muunnelman mukaisesti hydrolysoidaan kaavan VI mukaisessa yhdisteessä 5-syanoryhmä sekä 10-isonitrosoryhmä samassa reaktioerässä. Siten voidaan esim. muuntaa kaavan VI mukaisessa yhdisteessä 10-isonitrosoryhmä happamien aineiden avulla, mahdollisesti kuten esitetty, esim. mineraalihapon, kuten suolahapon avulla 10-oksoryhmäksi, ja tämän jälkeen hydrolysoida reaktioseos veden läsnäollessa, esim. kuten esitetty, hapon, esim. mineraalihapon, kuten rikkihapon tai polyfosforihapon avulla tai karboksyyliahapon, esim. alempialkaani- tai halogeenialempialkaanikarboksyyliahapon, kuten etikkahapon tai trifluorietikkahapon tai Lewis-hapon, kuten booritrifluoridin avulla karboksyyliahapon, esim. etikkahapon tai tällaisten happojen seosten läsnäollessa, mahdollisesti jonkin toisen inertin liuottimen, kuten korkeintaan 5 hiiliatomia sisältävän alempialkanolin, kuten metanolin tai etanolin läsnäollessa ja eristää kaavan III mukainen lopputuote puhtaassa muodossa.

Keksintö koskee etenkin esimerkeissä esitettyjä menetelmiä.

Lähtöaineena käytetty 5-syano-5H-dibents[b,f]atsepiini on tunnettu ja voidaan saada esimerkiksi artikkelin Tetrahedron Letters 1973, s. 2121-2124 mukaisesti dehydratoimalla 5-karbamoyyli-5H-dibents[b,f]atsepiini seoksella, jossa on N,N,N-trietyyli-N-bentsyyliammoniumkloridia, kloroformia ja 50%:ista, vesipitoista natriumhydroksidia.

Keksinnön kohteena ovat myös uudet välituotteet, etenkin kaavojen II, IV, V ja VI mukaiset välituotteet. Seuraavat esimerkit havainnollistavat lähemmin keksintöä. Lämpötilat on esitetty Celsius-asteina.

Esimerkki 1:

6,0 g (0,027 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia liuotetaan seokseen, jossa on 80 ml asetanhydridiä ja 20 ml etikkahappoa. Kuumennetaan 50^o:seen ja lisätään tipoittein 1½ tunnin kuluessa liuos, jossa on 5,6 g (0,08 moolia) natriumnitriittiä 10 ml:ssa vettä, jolloin lämpötilan ei anneta nousta yli 55^o:en. Pidetään vielä 2 tuntia 50^o:ssa ja tislataan sitten liuotin vähennetyssä paineessa ja 50^o:n haudelämpötilassa. Jäännös uutetaan kaksi kertaa kulloinkin 100 ml:lla jäävettä ja seostetaan 80 ml:an etanolia. Annetaan seistä useita tunteja 0^o:ssa, minkä jälkeen saostuneet keltaiset kiteet imetään pois ja pestään pienellä määrällä etanolia. Saatu 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiini sulaa 175-176^o:ssa hajoten. Saanto 5,2 g, 72 % teor.

Analytyttiset ja spektroskooppiset arvot ovat yhtäpitäviä oletetun rakenteen kanssa.

Esimerkki 2:

6,5 g (0,03 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia liuotetaan seokseen, jossa on 100 ml etikkahappoa ja 100 ml asetanhydridiä. Kuumennetaan 40^o:seen ja lisätään 45 minuutin kuluessa 6,2 g (0,09 moolia) natriumnitriittiä, jolloin hidas ilmavirta johdetaan liuoksen läpi. Lämpötila nousee ilman lisäkuumennusta 55^o:seen ja se pidetään nitriitin lisäyksen loputtua vielä 1 tunti 55^o:ssa.

Liuotin tislataan tyhjössä 50^o:n haudelämpötilassa, seostetaan jäännös 300 ml:an tolueenia, ravistetaan epäorgaanisten aineosien poistamiseksi useita kertoja vedellä ja tislataan tolueeni tyhjössä 40 ml:n tilavuuteen. Saostunut keltainen tuote imetään pois ja pestään pienellä määrällä tolueenia. Se on identtinen esimerkin 1 mukaisen 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinin kanssa. Saanto 6,1 g, 77,5 % teor.

Esimerkki 3:

19,6 g (0,09 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia saatetaan reagoimaan kuten esimerkissä 2, 300 ml:ssa etikkahappoa ja 300 ml:ssa asetanhydridiä natriumnitriitin kanssa, jota on 18,6 g (0,27 moolia). Liuottimen haihtumisen jälkeen jäljelle jäävä

75561

punaisenkeltainen siirappi sekoitetaan veden kanssa, jota on 300 ml, kunnes se on täysin kovettunut. Imetään pois, pestään vedellä kunnes suodos on reagoinut neutraalisti ja kuivataan tyhjössä.

Sama raakatuote saadaan kun yllä mainittu reaktio suoritetaan 80-85^o:en lämpötilassa.

Saatu raakatuote soveltuu lisäreaktioihin, mutta se voidaan puhdistaa myös seuraavalla tavalla:

1. 23,7 g raakatuotetta kiteytetään uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan keltainen kiteinen materiaali, joka on identtinen esimerkin 1 mukaisen 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinin kanssa. Saanto 18,0 g, 76,2 % teor.
2. Saannoltaan ja laadultaan samanlainen lopputuote saadaan uuttamalla raakatuote etikkahapolla.

Esimerkki 4:

Kolvissa kehitetään lisäämällä hitaasti tipoitain 20 %:sta rikkihappoa konsentroituun, vesipitoiseen liuokseen, jossa on 40,0 g (0,58 moolia) natriumnitriittiä, nitroosikaasuja (N₂O₃), jotka johdetaan hitaas ilmavirran läpi 55^o:n lämpötilaan lämmitettyyn liuokseen, jossa on 10,9 (0,05 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia 100 ml:ssa tolueenia. Syötetty ilman happi pidetään tällöin niin pienenä, ettei mitään räjähdyskykyisiä tolueeni-höyry-happi-seoksia voi muodostua. Tätä jatketaan niin kauan, kunnes lähtömateriaali on reagoinut täysin (DC-kontrolli), poistetaan N₂O₃-ylimäärä vilkkaan typpivirran avulla ja haihdutetaan tolueeni vähennetyssä paineessa 40^o:n lämpötilassa. Jäljelle jäävä siirappi seostetaan 100 ml:an isopropanolia. Annetaan seistä useita tunteja 5^o:ssa, minkä jälkeen kiteytymä imetään pois ja pestään pienellä määrällä isopropanolia. Saatu 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiini on identtinen esimerkin 1 mukaisen tuotteen kanssa. Saanto 9,4 g, 71,7 % teor.

Esimerkki 5:

Esimerkissä 4 esitetyn työskentelytavan mukaisesti kehitetään kolvissa 55,0 g:sta (0,8 moolia) natriumnitriittiä nitroosikaasuja ja johdetaan nämä hitaan ilmavirran avulla 50^o:ssa pidettyyn liuokseen, jossa on 10,9 g (0,05 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia 110 ml:ssa etikkahappoa ja 110 ml:ssa asetanhydridiä. 3 tunnin kuluttua reaktio on päättynyt. Tämän jälkeen

liuotin tislataan tyhjössä 50^o:n haudelämpötilassa, jäännös seostetaan 50 ml:aan isopropanolia ja kiteytynyt materiaali imetään pois sen jälkeen kun se on seissyt ensin usean tunnin ajan 20^o:ssa. Saadaan 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 1 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 9,5 g, 72,5 % teor.

Esimerkki 6:

Esimerkissä 4 esitetyn työskentelytavan mukaisesti kehitetään kolvissa natriumnitriitistä, jota on 30,0 g (0,43 moolia), nitroosikaasuja ja johdetaan nämä hitaan ilmavirran avulla 55^o:ssa pidettyyn liuokseen, jossa on 10,9 g (0,05 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia 110 ml:ssa asetanhydridiä. Kun reaktio on päättynyt (DC-kontrolli), reaktioseos haihdutetaan tyhjössä 50^o:n haudelämpötilassa ja jäännös seostetaan 20 ml:lla etikkahappoa. Annetaan seistä 2 tuntia 20^o:ssa, imetään kiteytymä pois ja pestään pienellä määrällä etikkahappoa. Saadaan 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 1 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 9,1 g, 69,4 % teor.

Esimerkki 7:

10,0 g (0,046 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia liuotetaan 100 ml:an tolueenia 55^o:ssa. Liuokseen johdetaan hitaasti painepullosta sekoittaen 5,0 g (0,054 moolia) N₂O₄:a, jolloin lämpötila nousee 60^o:seen, pidetään tämän jälkeen reaktioseos tässä lämpötilassa kunnes koko lähtömateriaali on reagoinut (DC-kontrolli), jäädytetään sitten 20^o:n lämpötilaan ja kuivataan tolueenifaasi natriumsulfaatin päällä. Haihdutetaan tyhjössä, minkä jälkeen saadaan punainen öljy, joka seostetaan 50 ml:an isopropanolia. Annetaan seistä usean tunnin ajan 20^o:ssa, minkä jälkeen kiteet imetään pois ja pestään pienellä määrällä isopropanolia. Saatua 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiiniä on identtinen esimerkin 1 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 6,7 g, 56 % teor.

Esimerkki 8:

Liuotetaan 43,6 g (0,2 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia 250 ml:an etikkahappoa 55^o:ssa ja johdetaan liuokseen painepullosta sekoittaen 2½ tunnin aikana N₂O₄:a, jolloin tilapäisen jäädytyksen avulla lämpötila pidetään 55^o:ssa. Reaktion loppu

75561

tunnistetaan liuoksen vihreäksi värjäytymisestä (N_2O_4 -ylimäärä) sekä DC-kontrollin avulla. Annetaan jäähtyä, sekoitetaan useita tunteja huoneen lämpötilassa ja suodatetaan sitten saostunut sakka pois, joka pestään pienellä määrällä etikkahappoa. Haihduttamalla suodos ja seostamalla asetonitriilillä saadaan toinen kiteytymä 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 1 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Kokonaissaanto 19,5 g, 37 % teor.

Esimerkki 9:

43,6 g (0,2 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia liuotetaan 250 ml:an etikkahappoa 55° :ssa. Tähän lisätään tipoittain 60 ml vettä alkavaan sameutumiseen asti ja johdetaan sitten painepullosta hitaasti N_2O_4 :a, kunnes DC:ssä ei voida todeta enää lähtömateriaalia. Jäähdytetään 5° :seen ja sekoitetaan 2 tuntia tässä lämpötilassa, suodatetaan sitten kiteytymä pois ja pestään 80 %:sella etikkahapolla. Saadaan 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 1 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 42,1 g, 80 % teor.

Esimerkki 10:

43,6 g (0,2 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia liuotetaan 175 ml:aan etikkahappoa 55° :ssa. Liuokseen johdetaan tässä lämpötilassa N_2O_4 :a painepullosta niin kauan kunnes koko lähtömateriaali on reagoinut (DC-kontrolli) ja tuote saostuu. Lisätään sitten annoksittain ajoittain jäähdyttäen 16,4 g (0,2 moolia) natriumasetaatia ja pidetään lämpötila $50-55^\circ$:ssa. Tämän jälkeen sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa, suodatetaan ja pestään kiteytymä etikkahapolla ja vedellä. Saadaan 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 1 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 36,1 g, 68,6 % teor.

Esimerkki 11:

21,8 g (0,1 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia liuotetaan 110 ml:aan asetanhydridiä 55° :ssa. Tähän liuokseen johdetaan painepullosta 10,0 g (0,1 moolia) N_2O_4 :a niin hitaasti, että mitään tummanruskeita kaasuja ei haihdu, ja pidetään lämpötila ajoittain jäähdyttäen 55° :ssa. Reaktion päätyttyä johdetaan tunnin ajan voimakas typpivirta läpi, jäähdytetään sitten -20° :seen ja pidetään 2 tuntia tässä lämpötilassa. Tämän jälkeen imetään

keltainen kiteytymä pois ja pestään pienellä määrällä asetonitriiliä, minkä jälkeen saadaan 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 1 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Suodos haihdutetaan tyhjössä 50^o:n haudelämpötilassa punaiseksi öljyksi. Seostetaan 10 ml:lla asetonitriiliä, annetaan seistä 2 tuntia 5^o:ssa ja imetään toinen kiteytymä pois. Kokonaissaanto 19,5 g, 74,1 % teor.

Esimerkki 12:

21,8 g (0,1 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia liuotetaan 140 ml:an asetanhydridiä 50^o:ssa. Tähän liuokseen johdetaan hitaasti painepullosta sekoittaen 12,0 g (0,13 moolia) N₂O₄:a, jolloin lämpötila pidetään 50-55^o:ssa jäähdytyksen avulla. Annetaan reagoida vielä 1 tunnin ajan, johdetaan sitten voimakas typpivirta läpi ja lisätään hitaasti 60 ml vettä, jolloin lämpötila pidetään jäähdytyksen avulla 50-55^o:ssa. Tämän jälkeen jäähdytetään 5^o:seen, annetaan kiteytyä tunnin ajan ja suodatetaan pois. Saadaan 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 1 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Suodos väkevöidään haihduttamalla tyhjössä ja se tuottaa toisen kiteytymän sen jälkeen, kun jäännös on seostettu 40 ml:an 80 %:sta etikkahappoa. Kokonaissaanto 21,5 g, 81,7 % teor.

Esimerkki 13:

43,6 g (0,2 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia liuotetaan 430 ml:an asetanhydridiä. Tähän liuokseen johdetaan sekoittaen ja jäähdyttämällä ajoittain painepullosta 19,0 g (0,206 moolia) N₂O₄:a niin hitaasti, että lämpötila ei nouse yli 25^o:en. Reaktion loputtua liuos värjäytyy vihreäksi ja tuote saostuu kiteisenä. Sekoitetaan tunnin ajan jäähdyttämällä samalla jäällä ja johtamalla läpi voimakas typpivirta, suodatetaan sitten ja pestään pienellä määrällä etikkahappoetyyliesteriä. Saadaan 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 1 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Suodoksesta saadaan vielä haihduttamalla tyhjössä ja seostamalla etikkahappoetyyliesterillä toinen kiteytymä. Kokonaissaanto 42,3 g, 80,4 % teor.

Esimerkki 14:

35,0 g (0,16 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia suspendoidaan 160 ml:an asetanhydridiä 20^o:ssa. Tähän annetaan tip-

75561

pua sekoittamalla hitaasti 5 tunnin ajan liuos, jossa on 14,7 g (0,16 moolia) N_2O_4 :a 160 ml:ssa asetanhydridiä, jolloin lämpötila pidetään 20-25^o:ssa. Kun lähtömateriaali on täysin reagoinut (DC-kontrolli), jäädytetään johtamalla läpi voimakas typpivirta tunnin ajan 0-5^o:seen ja imetään kiteinen tuote pois. Saadaan 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 1 mukaisesti saadun tuotteen kanssa.

Suodoksesta saadaan haihduttamalla se tyhjässä 50 ml:an toinen kiteytymä. Kokonaissaanto 34,6 g, 80 % teor.

Esimerkki 15:

43,6 g (0,2 moolia) 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia liuotetaan 175 ml:aan etikkahappoanhydridiä 50^o:ssa. Kahden tunnin ajan johdetaan tähän liuokseen painepullosta niin paljon N_2O_4 :a, että lähtömateriaali on täysin reagoinut ja havaitaan vähäinen ylimäärä N_2O_4 :a poistokaasussa. Annetaan tuotteen kiteytyä 50^o:ssa ja lisätään sitten annoksittain 16,5 g (0,2 moolia) natriumasetaatia. Lämmönkehityksen lakattua sekoitetaan vielä 30 min. 50^o:ssa, minkä jälkeen sekoitetaan useita tunteja huoneen lämpötilassa. Suodatetaan ja pestään kiteytymä etikkahapolla ja vedellä, jolloin saadaan 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 1 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Viimeistelemällä emäliuos voidaan saada vielä 3 g yhdistettä. Kokonaissaanto 44,1 g, 83,8 % teor.

Esimerkki 16:

Liuokseen, jossa on 2,0 g 5-syano-5H-dibents(b,f)atsepiinia 20 ml:ssa etikkahappoanhydridiä, tiputetaan 20^o:ssa sekoittamalla 5 ml konsentroitua typpihappoa (n. 64 %:sta), jolloin tapahtuu eksoterminen reaktio värin muuttuessa syvänkeltaiseksi. Annetaan reagoida vielä 1 tunti, lisätään tipoittain sitten 50^o:ssa 40 ml vettä ja seostetaan saostuneet voidemaiset aineet etikkahappoetyyliesteriin. Jäännös, joka jää jäljelle sen jälkeen, kun orgaaninen faasi on pesty ja haihdutettu, tuottaa asetonitriilin kanssa pitkähkön seisomisen jälkeen 0,6 g keltaisia kiteitä, joka sisältävät nestekromatograafisen kontrollin mukaisesti 78 % 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia.

Esimerkki 17:

Suspensio, jossa on 26,3 g (0,1 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-

75561

dibents(b,f)atsepiinia 100 ml:ssa etikkahappoa, sekoitetaan huoneen lämpötilassa 50 ml:an liuosta, jossa on 15 paino-%:a BF_3 :a etikkahapossa (=0,11 moolia). Tällöin lämpötila nousee hitaasti 34° :seen lähtömateriaalin liuetessa samalla täysin. Lisätään 30° :ssa 5 min:n kuluessa 30 ml vettä, mikä saa aikaan uuden lämpötilan nousun 37° :seen. Tässä lämpötilassa lisätään 20 minuutin kuluessa annoksittain 40 g rautajauhetta, jolloin lämpötila pidetään ajoittain tapahtuvan jäähtymisen avulla $65-70^\circ$:ssa. Eksotermisen reaktion loputtua sekoitetaan vielä 15 min ja tämän jälkeen suodatetaan pois epäorgaanisesta materiaalista, joka pestään kolme kertaa pienellä määrällä etikkahappoa. Koko suodos lisätään tipoittain sekoittaen hyvin $1\frac{1}{2}$ l:an vettä, saatu saostuma suodataan 2 tuntia kestävän sekoituksen jälkeen pois ja pestään vedellä neutraaliksi. Kuivatetaan tyhjiössä 60° :ssa, minkä jälkeen saadaan 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka IR-spektrin perusteella on identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 23,0 g, 91,2 % teor.

Esimerkki 18:

Suspensioon, jossa on 26,3 g (0,1 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia seoksessa, jossa on 260 ml klooribentseeniä ja 130 ml etikkahappoa, lisätään nopeasti 50 ml liuosta, jossa on 15 paino-%:a BF_3 :a etikkahapossa, ja saadaan lämpötilan noustessa hieman kirkas keltainen liuos. Sekoitetaan reaktioseosta 10 min ja lisätään sitten 40 g rautajauhetta yhtenä annoksena. Sekoittaen hyvin lisätään tipoittain 100 ml vettä 30 min kuluessa, jolloin lämpötila nousee 65° :seen. Lämpötila pidetään ulkoisen lämmityksen avulla 2 tunnin ajan $60-65^\circ$:ssa, suodatetaan pois epäorgaanisesta osasta ja pestään klooribentseenillä ja etikkahapolla. Erotetaan klooribentseeni-faasi, minkä jälkeen tämä pestään vedellä, kunnes tuote alkaa kiteytyä. Haihdutetaan tyhjiössä ja seostetaan tähde 100 ml:lla metanolia. Imetään pois ja pestään pienellä määrällä metanolia, minkä jälkeen saadaan 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka IR-spektrin perusteella on identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 21,4 g, 85 % teor.

Esimerkki 19:

Suspensioon, jossa on 26,3 g (0,1 moolia) 5-syano-10-nitro-

75561

5H-dibents(b,f)atsepiinia 200 ml:ssa etikkahappoa, annetaan virrata nopeasti 50 ml liuosta, jossa on 15 paino-%:a BF_3 :a etikkahapossa. Sekoitetaan 45 min, kunnes kaikki on liuennut ja koh-
tuullisesti eksoterminen reaktio on päättynyt. 30° :ssa lisätään sitten 40 g rautajauhetta ja tipoittain 100 ml vettä hitaasti 30 min:n kuluessa, jolloin lämpötila nousee 65° :seen. Sekoitetaan 15 tuntia huoneen lämpötilassa, lämmitetään vielä kerran 60° :seen, suodatetaan liukenemattomasta pois ja pestään kolme kertaa etikkahapolla. Suodos haihdutetaan tyhjössä n. 100 ml:n tilavuuteen ja sekoitetaan tipoittain 400 ml:an vettä. Sekoitetaan seosta vielä 2 tunnin ajan, suodatetaan ja pestään suodatuskakku vedellä neutraaliksi. Kuivataan 50° :ssa tyhjössä, minkä jälkeen saadaan 23,8 g (94,4 % teor.) raakatuotetta, joka kiteytetään uudelleen etikkahappo/vedestä (8:2), joka on 200 ml. Saadaan puhdasta 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on IR-spektrin perusteella identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 19,7 g, 78 % teor.

Esimerkki 20:

31,5 g (0,12 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia suspendoidaan 340 ml:an klooribentseeniä ja sekoitetaan nopeasti 98 ml:an liuosta, jossa on 10 paino-%:a BF_3 :a etikkahapossa. Lämmittämällä 30° :seen tapahtuu liukeneminen ja vähän tähän jälkeen alkaa 5-karbamoyyli-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinin BF_3 -adukti saostua. Annetaan kiteytyä jääkylvyssä 2 tuntia, imetään pois ja pestään bensiinillä. Kuiva välituote liuotetaan seokses-
sa, jossa on 200 ml etikkahappoa ja 35 ml vettä. Lisätään 30 min kuluessa annoksittain 50 g rautajauhetta ja pidetään lämpötila n. 60° :ssa jäähdytyksen avulla. Sekoitetaan vielä 1 tunti 50° :ssa, suodatetaan ja pestään etikkahapolla. Suodos haihdutetaan tyhjössä ja jäännös seostetaan 500 ml:an vettä. Saostunut tuote imetään pois, pestään vedellä neutraaliksi ja kuivataan tyhjössä 50° :ssa. Saadaan 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka IR-spektrin perusteella on identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 26,0 g, 86 % teor.

Esimerkki 21:

Suspensioon, jossa on 4,0 g (0,015 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia 40 ml:ssa etikkahappoa, lisätään tipoit-

tain 2 ml konsentroitua rikkihappoa ja sekoitetaan lisää 15 tuntia huoneen lämpötilassa. Kirkas liuos sekoitetaan vähitellen 100 ml:an vettä, saostunut materiaali seostetaan kloroformiin, kloroformikerros pestään vedellä ja haihdutetaan kuivaksi. Jäännös kiteytetään uudelleen isopropanolista, minkä jälkeen saadaan puhdasta 5-karbamoyyli-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, sul.p. 208-212°. Saanto 2,2 g, 52,4 % teor. Analyytiset ja spektroskooppiset arvot ovat yhtäpitäviä esitetyn rakenteen kanssa.

Esimerkki 22:

10 g (0,038 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia kuumennetaan 100 ml:ssa 98 %:sta muurahaishappoa 5 tuntia 90-100°:n lämpötilaan. Annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan ja lisätään sitten 90 ml vettä alkavaan sameutumiseen asti, annetaan kiteytyä 15 tuntia, suodatetaan, pestään kiteet vedellä ja kuivataan 40°:ssa tyhjössä. Saadaan 5-karbamoyyli-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 21 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 9,1 g, 85 % teor.

Esimerkki 23:

Suspensioon, jossa on 13,1 g (0,05 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia 130 ml:ssa klooribentseeniä, lisätään sekoittamalla nopeasti 25 ml liuosta, jossa on 15 paino-%:a BF_3 :a etikkahapossa ja saadaan kirkas ruskehtava liuos, jonka lämpötila nousee 35°:seen. Muutaman minuutin kuluttua alkavaa kiteytymistä täydennetään sekoittamalla tunnin ajan jääkylvyssä. Imetään pois, pestään klooribentseenillä ja kuivataan tyhjössä 40°:ssa, minkä jälkeen saadaan 19,2 g 5-karbamoyyli-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia BF_3 -adduktina. Lopputuotteen vapauttamiseksi lietetään BF_3 -addukti 150 ml:an vettä, sekoitetaan 15 tuntia, imetään pois ja pestään vedellä neutraaliksi. Kuivatuksen jälkeen saadaan 5-karbamoyyli-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 21 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 13,5 g, 95,7 % teor.

Esimerkki 24:

Suspensioon, jossa on 26,3 g (0,1 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia 40 ml:ssa etikkahappoa lisätään 50 ml liuosta, jossa on 15 paino-%:a BF_3 :a etikkahapossa, ja sekoitetaan kunnes itselämmityksessä 40°:seen tapahtuu täydellinen liukeneminen. Lisätään tipoittain sitten 10 ml vettä 10 min:n kuluessa, jolloin liuos lämpiää 50°:seen, pidetään 10 min tässä lämpötilassa

ja lisätään tipoittain hitaasti tämän jälkeen lisää 300 ml vettä. Syntynyttä kidesuspensiota sekoitetaan 1 tunti huoneen lämpötilassa, imetään pois ja pestään vedellä neutraaliksi. Kuivataan 60^o:ssa tyhjössä, minkä jälkeen saadaan 5-karbamoyyli-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 21 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 27,4 g, 97,5 % teor.

Esimerkki 25:

10,0 g (0,035 moolia) 5-karbamoyyli-10-nitro-5H-dibents(b,f)-atsepiinia liuotetaan seokseen, jossa on 100 ml etikkahappoa ja 50 ml konsentroitua suolahappoa, ja lisätään 1,0 g palladiumhiiltä (5 %), minkä jälkeen hydrataan huoneen lämpötilassa ja normaallipaineessa. Seostetaan 1700 ml (109 % teor.) vetyä, minkä jälkeen hydraus keskeytetään, katalysaattori suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan n. 1/4:an tilavuudesta tyhjössä. Lisätään 400 ml vettä, minkä jälkeen annetaan kiteytyä muutaman tunnin ajan 5^o:ssa, imetään pois ja pestään vedellä neutraaliksi, minkä jälkeen saadaan 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)-atsepiinia, joka on identtinen IR-spektrin perusteella autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 7,0 g, 78,6 % teor.

Samankaltainen tulos saadaan käyttämällä platinahiiltä (5 %) katalysaattorina.

Esimerkki 26:

7,0 g (0,025 moolia) 5-karbamoyyli-10-nitro-5H-dibents(b,f)-atsepiinia liuotetaan seokseen, jossa on 100 ml etikkahappoa ja 50 ml konsentroitua suolahappoa. Sekoittaen lisätään 30-40^o:n lämpötilassa 12 g rautajauhetta 15 min kuluessa, sekoitetaan vielä yksi tunti 40^o:ssa, suodatetaan lämpimänä liukenemattomasta pois ja pestään kolme kertaa etikkahapolla. Suodos haihdutetaan tyhjössä täydellisesti, jäännös seostetaan 100 ml:lla vettä ja sekoitetaan usean tunnin ajan. Suodatetaan pois, pestään vedellä neutraaliksi ja kuivataan tyhjössä 60^o:ssa. Saadaan 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka IR-spektrin perusteella on identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 5,5 g, 88,6 % teor.

Esimerkki 27:

7,9 g (0,03 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia suspendoidaan 150 ml:aan etanolia ja sekoitetaan 50 ml:an kon-

75561

sentroitua suolahappoa. 40° :n lämpötilassa lisätään 15 min:n kuluessa 15 g rautajauhetta sekoittamalla voimakkaasti, jolloin lämpötila nousee 55° :seen. Sekoitetaan vielä yksi tunti 55° :ssa, suodatetaan lämpimänä pois liukenemattomasta materiaalista ja pestään kolme kertaa kulloinkin 25 ml:lla etanolia. Suodos haihdutetaan 80 ml:n tilavuuteen ja sekoittaen hitaasti sekoitetaan 400 ml:an jäävettä. Imetään harmaanvalkoinen saostuma pois, pestään vedellä neutraaliksi ja kuivataan tyhjössä 80° :ssa. Saadaan 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka sulaa liuottamalla uudestaan etanolista $154-156^{\circ}$:ssa. Saanto 4,8 g, 68,4 % teor.

Analytyttiset ja spektroskooppiset arvot ovat yhtäpitäviä oletetun rakenteen kanssa.

Esimerkki 28:

52,6 g (0,2 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia suspendoidaan seokseen, jossa on 400 ml tolueenia ja 200 ml etanolia. Lisättäessä 130 ml suolahappoa (konsentroitua) liukenee materiaali lämpötilan noustessa hieman. Kuumennetaan 40° :seen ja lisätään sitten 10 min kuluessa liuos, jossa on 113 g (0,5 moolia) $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 90 ml:ssa konsentroitua suolahappoa. Lämpötila nousee 55° :seen ja se pidetään tämän jälkeen vielä 20 min 55° :ssa. Annetaan jäähtyä, erotetaan orgaaninen faasi pois ja uutetaan vesipitoinen faasi vielä useita kertoja tolueenilla. Epäpuhtaat tolueeniuutteet pestään vedellä neutraaliksi, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjössä. Jäljelle jäävä raakatuote lietetään 100 ml:lla isopropanolia, imetään pois ja pestään pienellä määrällä isopropanolia kylmänä. Saadaan 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 27 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 29,0 g, 62 % teor.

Esimerkki 29:

5,0 g (0,02 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia liuotetaan 60° :ssa seokseen, jossa on 80 ml etanolia ja 80 ml etikkahappoa. Lisätään sekoittamalla 10 min kuluessa 10 g sinkkipölyä annoksittain, jolloin lämpötila kohoaa 80° :seen. Reaktion loputtua lisätään huoneen lämpötilassa 40 ml konsentroitua suolahappoa. Reaktioseosta sekoitetaan 5 tuntia, suodatetaan liukene-

75561

mattomasta, haihdutetaan suodos kuivaksi ja seostetaan tähde 50 ml:lla vettä. Saostunut raakatuote kiteytetään uudelleen useita kertoja, minkä jälkeen saadaan puhdas 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 27 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 2,3 g, 50 % teor.

Esimerkki 30:

26,3 g (0,1 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia suspendoidaan seokseen, jossa on 150 ml etikkahappoa ja 100 ml konsentroitua suolahappoa. 30^o:ssa lisätään sekoittaen annoksittain 40 g rautajauhetta 30 min kuluessa ja pidetään lämpötila jäädytyksen avulla 60^o:ssa. Sekoitetaan edelleen 30 min 50-60^o:ssa, suodatetaan liukenemattomasta ja pestään etikkahapolla. Suodos sekoitetaan kaksinkertaiseen määrään vettä ja uutetaan kolme kertaa kulloinkin 100 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Kiteinen jäännös lietetään 100 ml:an isopropanolia ja imetään pois. Näin saatu 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiini on identtinen esimerkin 27 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 21,8 g, 93,2 % teor.

Esimerkki 31:

5,2 g (0,02 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia suspendoidaan seokseen, jossa on 100 ml klooribentseeniä ja 50 ml etanolia. Tämän jälkeen lisätään 50 ml konsentroitua suolahappoa, minkä johdosta seos kuumenee 35^o:seen. Lisätään tässä lämpötilassa sekoittaen voimakkaasti 20 g rautajauhetta 5 min kuluessa annoksittain, jolloin reaktioseos kuumenee muutamassa minuutissa 60^o:seen. Sekoitetaan tämän jälkeen vielä 3 tuntia ja jäädytetään tämän ajan kuluessa 25^o:seen, suodatetaan rautalietteestä pois ja pestään etanolilla ja vedellä useita kertoja. Suodoksen orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan kiteinen raakatuote, joka kiteytetään uudelleen isopropanolista. Näin saatu 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiini on identtinen esimerkin 27 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 3,8 g, 81 % teor.

Kun käytetään tolueenia klooribentseenin sijasta liuottimeksi ja reaktio suoritetaan samalla tavoin, saadaan mainitun lopputuotteen 84 %:nen saanto.

Esimerkki 32:

26,3 g (0,1 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia suspendoidaan yhdessä rautajauheen kanssa, joka on 40 g, seokseen, jossa on 250 ml tolueenia ja 125 ml etanolia. Lisätään tiipoittain 100 ml konsentroitua suolahappoa sekoittamalla intensiivisesti 75 min:n kuluessa, jolloin lämpötila kohoaa 60^o:seen. Sekoitetaan 10 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseos viimeistellään esimerkin 31 mukaisesti, minkä jälkeen saadaan 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 27 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 19,8 g, 84,6 % teor.

Esimerkki 33:

Liutetaan jäähdyttämällä samalla jäällä 2,0 g (0,0085 moolia) 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia 10 ml:an konsentroitua rikkihappoa, annetaan seistä 30 min 0-5^o:ssa ja lisätään liuos sitten tiipoittain 200 ml:aan jäävettä. Höytäleinen saostuma imetään pois, pestään vedellä neutraaliksi, kuivataan ja kiteytetään uudelleen isopropanolista. Saadaan 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on IR-spektrin perusteella identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 1,4 g, 65 % teor.

Esimerkki 34:

Seosta, jossa on 1,0 g (0,0043 moolia) 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, 8 ml etikkahappoa ja 2 ml konsentroitua rikkihappoa, sekoitetaan 48 tuntia täydelliseen liukenemiseen asti. Saatu liuos lisätään tiipoittain sekoittaen 100 ml:aan jäävettä, suodatetaan höytäleinen saostuma pois, pestään vedellä neutraaliksi ja kuivataan 50^o:ssa tyhjössä, minkä jälkeen saadaan 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on IR-spektrin perusteella identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 0,9 g, 84 % teor.

Esimerkki 35:

Liuosta, jossa on 2,0 g (0,0085 moolia) 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia 20 ml:ssa 98 %:sta muura-haishappoa, kuumennetaan 8 tuntia 110-120^o:n hauteessa. Tämän jälkeen liuos lisätään 100 ml:an jäävettä, suodatetaan, pestään vedellä neutraaliksi ja kuivataan 50^o:ssa tyhjössä. Saatu 5-kar-

75561

karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiini on IR-spektrin perusteella identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 1,8 g, 84 % teor.

Esimerkki 36:

1,0 g (0,0043 moolia) 5-syano-10(11)-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia hierotaan polyfosforilla, jota on 20 g, ja annetaan seistä useita päiviä täydelliseen liukenemiseen asti huoneen lämpötilassa. Sekoitetaan tämän jälkeen ylimääränä käytettyyn veteen pienin annoksin, imetään keltaisenvalkoinen saostuma pois ja pestään vedellä neutraaliksi. Kiteytetään uudelleen klooribentseenistä, minkä jälkeen saadaan 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on IR-spektrin perusteella identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 0,75 g, 70 % teor.

Esimerkki 37:

Suspensioon, jossa on 1,0 g (0,0043 moolia) 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia 20 ml:ssa metanolia, lisätään sekoittaen huoneen lämpötilassa 5,0 ml H_2O_2 :a (30 %:sta) ja lisätään 30 min kuluttua 5,0 g natriumbikarbonaattia. Sekoitetaan kolme tuntia, minkä jälkeen suodatetaan liukenematon pois ja pestään kerran metanolilla sekä useita kertoja vedellä, minkä jälkeen saadaan 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on IR-spektrin perusteella identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 0,6 g, 55 % teor.

Esimerkki 38:

Suspensioon, jossa on 3,0 g (0,013 moolia) 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia seoksessa, jossa on 30 ml etikkahappoa ja 3 ml vettä, johdetaan sekoittaen BF_3 -kaasua niin kauan, kunnes ensin voimakkaasti eksoterminen reaktio on loppunut ja pidetään ulkojäähdytyksen avulla 50^o:n lämpötilassa. Annetaan jäähtyä ja lisätään tiipoittain kirkkaaseen reaktioliuokseen jäädyttäen samalla jäällä 100 ml vettä, suodatetaan väritön saostuma pois, pestään suodatusjäännös vedellä neutraaliksi ja kiteytetään uudelleen asetonitriilistä. Saatu 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiini on IR-spektrin perusteella identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 2,3 g, 71 % teor.

Esimerkki 39:

2,0 g (0,0085 moolia) 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia lisätään annoksittain sekoittaen 40 ml:an liuosta, jossa on 10 paino-%:a BF_3 :a etikkahapossa, minkä jälkeen saadaan 15 min kuluessa 20° :ssa kirkas liuos. Annetaan seistä 3 tuntia, minkä jälkeen lisätään jäähdyttämällä samalla jäällä 100 ml vettä ja liuos saatetaan lisäämällä natriumhydroksidiliuosta pH-arvoon 6. Saostunut raaka 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiini imetään pois, pestään vedellä ja kuivataan. IR-spektrin perusteella se on identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 1,6 g, 74,8 % teor.

Esimerkki 40:

Suspensioon, jossa on 11,7 g (0,05 moolia) 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia 60 ml:ssa etikkahappoa, lisätään 10,3 g (0,055 moolia) kompleksia $\text{BF}_3 \cdot 2 \text{CH}_3\text{COOH}$ ja annetaan lämpötilan kohota ilman ulkojäähdytystä 35° :seen, jolloin lähtömateriaali liukenee hitaasti. N. 1 tunnin kuluttua alkaa BF_3 -addukti kiteytyä. Sekoitetaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa, suodatetaan pois ja pestään etikkahapolla. Välituote lietetään 100 ml:an vettä ja natriumasetaatilla tapahtuvan neutraloimisen jälkeen pH-arvoon 6 sekoitetaan yksi tunti. Imetään pois ja pestään vedellä, minkä jälkeen saadaan 9,0 g 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on IR-spektrin perusteella identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Välituotteen suodoksesta voidaan saada sen jälkeen kun on haihdutettu fraktioidun kiteytyksen avulla metanoli/vedestä, lisää 1,2 g tuotetta. Kokonaissaanto 10,2 g, 81 % teor.

Esimerkki 41:

Suspensioon, jossa on 23,4 g (0,1 moolia) 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia 40 ml:ssa etikkahappoa, lisätään 50 ml liuosta, jossa on 15 paino-%:a BF_3 :a etikkahapossa, ja sekoitetaan kunnes heikko lämmönkehitys on päättynyt. Lisäämällä tipoittain 15 ml vettä lämpötilan noustessa $40-45^\circ$:seen, saadaan kirkas syvänsininen liuos. Pidetään 15 min 40° :ssa ja lisätään sitten hitaasti lisää 135 ml vettä. Saatua kiteistä saostumaa sekoitetaan useita tunteja huoneen lämpötilassa, imetään sitten pois ja pestään vedellä neutraaliksi. Kuivataan 50° :ssa

tyhjössä, minkä jälkeen saadaan 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on IR-spektrin perusteella identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 24,2 g, 96,0 % teor.

Esimerkki 42:

Suspensioon, jossa on 23,4 g (0,1 moolia) 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia 230 ml:ssa klooribentseeniä, annetaan virrata nopeasti huoneen lämpötilassa sekoittaen seos, jossa on 15,4 ml (0,11 moolia) kompleksia $\text{BF}_3 \cdot 2 \text{CH}_3\text{COOH}$ ja 38 ml etikkahappoa. Mudosotuu lämpötilan noustessa hieman kirkas ruskehtava liuos, josta saostuu n. 10 min kuluttua kiteinen BF_3 -addukti. Pidetään 30 min 5° :ssa, suodatetaan pois ja pestään klooribentseenillä. Kuiva välituote lietetään 200 ml:an vettä, sekoitetaan 30 min, imetään pois ja pestään vedellä neutraaliksi. Kuivatetaan tyhjössä 60° :ssa, minkä jälkeen saadaan 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on IR-spektrin perusteella identtinen autenttisen materiaalin kanssa. Saanto 24,1 g, 95,6 % teor.

Esimerkki 43:

1,0 g (0,004 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia liuotetaan 60° :ssa seokseen, jossa on 40 ml etanolia ja 20 ml etikkahappoa ja sekoitetaan voimakkaasti sekoittaen 10 min kulussa 2,0 g sinkkipölyä. Sekoitetaan vielä 15 min, suodatetaan lämpimänä liukenemattomasta pois ja pestään etanolilla ja vedellä. Suodos haihdutetaan kuivaksi ja seostetaan 50 ml:lla vettä. Imetään pois, pestään vedellä ja kuivataan, minkä jälkeen saadaan raaka 5-syano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka sulaa etanolista tapahtuvan uudelleenkiteytämisen jälkeen 185° :ssa hajoten. Analytyttiset ja spektroskooppiset arvot ovat yhtäpitäviä oletetun rakenteen kanssa. Saanto 0,9 g, 95 % teor.

Esimerkki 44:

50 g (0,19 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia liuotetaan 500 ml:ssa pyridiiniä ja lisätään 10 g palladiumhiiltä (5 %), minkä jälkeen hydrataan huoneen lämpötilassa ja normaalipaineessa. 2 tunnin kuluttua on 7960 ml (93 % teor.) vetyä seostunut ja hydraus pysähtyy. Suodatetaan katalysaattorista pois, haihdutetaan liuotin tyhjössä ja kiteytetään jäljelle jäävä raaka-

tuote uudelleen metanoli/vedestä, minkä jälkeen saadaan 5-syano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, mikä on identtinen esimerkin 43 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 35,6 g, 75,2 % teor.

Esimerkki 45:

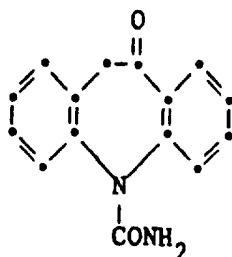
2,5 g (0,01 moolia) 5-syano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia suspendoidaan seokseen, jossa on 25 ml tolueenia, 15 ml etanolia ja 10 ml suolahappoa (kons.). Suspensiota sekoitetaan 30 min 50^o:ssa, erotetaan tolueenifaasi pois ja haihdutetaan se tyhjössä kuivaksi. Kiteinen jäännös lietetään 10 ml:an isopropanolia, imetään pois ja pestään kaksi kertaa isopropanolilla, minkä jälkeen saadaan 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka on identtinen esimerkin 27 mukaisesti saadun tuotteen kanssa. Saanto 0,8 g, 35 % teor.

Esimerkki 46:

26,3 g (0,105 moolia) 5-syano-10-nitro-5H-dibents(b,f)atsepiinia suspendoidaan seokseen, jossa on 265 ml etyleeniglykoli-monoetyylieetteriä ja 75 ml konsentroitu suolahappoa. Lisätään 40^o:ssa 40 min:n kuluessa 40 g rautajauhetta pieninä annoksina ja pidetään lämpötila ulkojäähdytyksen avulla 40^o:ssa. Sekoitetaan edelleen 2 tuntia huoneen lämpötilassa, kuumennetaan sitten 80^o:seen, jolloin saostunut tuote jälleen liukenee, ja suodatetaan kuumennetun imusuodattimen läpi, joka pestään etyleeniglykoli-monoetyylieetterillä. Suodoksessa alkavaa kiteytymistä täydennetään lisäämällä 200 ml vettä. Jäähdytetään yksi tunti jääkylvyssä, minkä jälkeen suodatetaan ja pestään seoksella, jossa on etyleeniglykoli-monoetyylieetteriä ja vettä suhteessa 1:1. Saadaan 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents(b,f)atsepiinia, joka todetaan vertaamalla IR-spektrejä identtiseksi esimerkistä 27 saadun materiaalin kanssa. Saanto 19,0 g, 81,2 % teor.

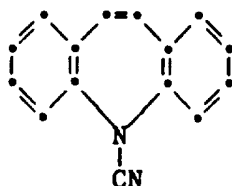
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan III



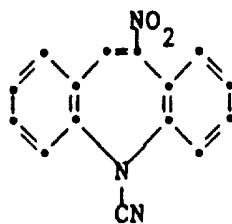
(III),

mukaisen 5-karbamoyyli-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]-atsepiinin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan I



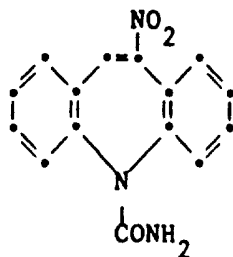
(I)

mukainen 5-syano-5H-dibents[b,f]atsepiini nitrataan nitrausolosuhteissa stabiilissa liuottimessa lämpötilavälillä 0-120 °C, erityisesti 40-80 °C, ja saatu kaavan II



(II)

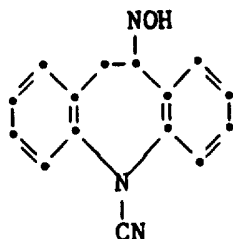
mukainen 5-syano-10-nitro-5H-dibents[b,f]atsepiini joko
a) hydrolysoidaan hydrolysointimenetelmällä, joka ei vaikuta 10-nitroryhmään, kaavan IV



(IV)

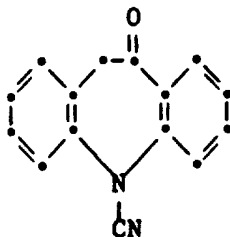
mukaiseksi 5-karbamoyyli-10-nitro-5H-dibents[b,f]atsepiiniksi, tässä yhdisteessä pelkistetään 10-nitroryhmä 10-isonitrosoryhmäksi ja saatu 10-isonitrosoyhdiste hydrolysoidaan kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi, tai

b) pelkistetään lämpötilavälillä 10-100 °C, edullisesti 30-70 °C, kaavan VI



(VI)

mukaiseksi 5-syano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiiniksi ja tämä hydrolysoidaan suoraan tai kaavan V



(V)

mukaisen 5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]-atsepiinin kautta kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi, jolloin 5-syanoryhmän hydrolyysi tapahtuu lämpötilavälillä -5 - +150 °C, edullisesti 0-40 °C.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että menetelmävaihtoehdossa a) kaavan II mukainen yhdiste hydrolysoidaan ja reaktioseoksen sisältämä kaavan IV mukainen yhdiste pelkistetään sitä eristämättä, ja tämä reaktioseoksessa esiintyvä pelkistystuote hydrolysoidaan sitä eristämättä kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n - n e t t u siitä, että menetelmävaihtoehdossa b) kaavan II mukainen yhdiste pelkistetään ja reaktiotuote hydrolysoidaan, eristämättä sitä puhtaassa muodossa, kaavan V mukaiseksi yh-

disteeksi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että menetelmävaihtoehdossa b) kaavan II
mukaisen yhdisteen pelkistyksessä metallilla kaavan VI mu-
kaiseksi yhdisteeksi käytetään liuotinta, joka pitää reak-
tioon osallistuvan metallisuolan liuoksessa.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että menetelmävaihtoehdossa b) yhdisteessä
VI sekä 5-syanoryhmä että 10-isonitrosoryhmä hydrolysoidaan
samassa reaktiovaiheessa, jotta saataisiin kaavan III mukai-
nen yhdiste.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukaisen menetelmän
suorittamiseen välituotteeksi soveltuva, kaavan II mukainen
5-syano-10-nitro-5H-dibents[b,f]atsepiini.

7. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukaisen menetelmän
suorittamiseen välituotteeksi soveltuva, kaavan IV mukainen
5-karbamoyyli-10-nitro-5H-dibents[b,f]atsepiini.

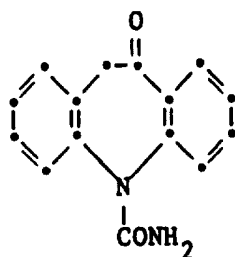
8. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukaisen menetelmän
suorittamiseen välituotteeksi soveltuva, kaavan V mukainen
5-syano-10-okso-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]atsepiini.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukaisen menetelmän
suorittamiseen välituotteeksi soveltuva, kaavan VI mukainen
5-syano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibents[b,f]-atsepiini.

10. Jonkin patenttivaatimuksista 1-5 mukaisen menetel-
män suorittamiseen välituotteeksi soveltuva 5-karbamoyyli-10-
nitro-5H-dibents[b,f]atsepiinin BF₃-addukti.

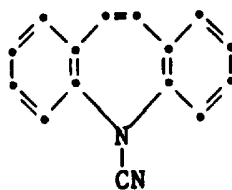
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av 5-karbamoyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibens[b,f]-azepin med formeln III



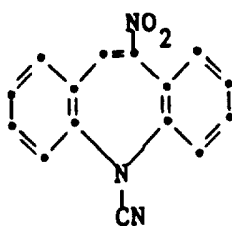
(III),

k ä n n e t e c k n a t därav, att 5-cyano-5H-dibens[b,f]-azepin med formeln I



(I)

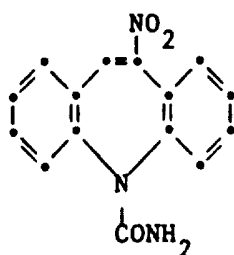
nitreras i ett under nitreringsförhållandena stabilt lösningsmedel i ett temperaturområde av 0-120 °C, speciellt 40-80 °C, och den erhållna 5-cyano-10-nitro-5H-dibens[b,f]azepinen med formeln II



(II)

antingen

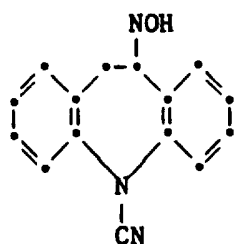
a) hydrolyseras med ett hydrolyseringsförfarande, som inte påverkar 10-nitrogruppen, till 5-karbamoyl-10-nitro-5H-dibens[b,f]azepin med formeln IV



(IV)

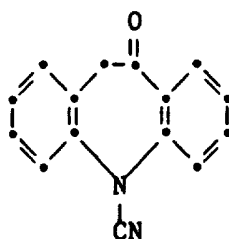
10-nitrogruppen i denna förening reduceras till 10-isonitrosogruppen och den erhållna 10-isonitrosoföreningen hydrolyseras till en förening med formeln III, eller

b) reduceras i ett temperaturområde av 10-100 °C, företrädesvis 30-70 °C, till 5-cyano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibens[b,f]azepin med formeln VI



(VI)

och denna hydrolyseras direkt eller över 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibens[b,f]-azepin med formeln V



(V)

till en förening med formeln III, varvid hydrolysen av 5-cyanogruppen genomförs i ett temperaturområde av -5 - +150 °C, främst 0-40 °C.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att i förfarandealternativet a) föreningen med formeln II hydrolyseras och föreningen med formeln IV i reaktionsblandningen reduceras utan att isolera densamma, och denna i reaktionsblandningen närvarande reduceringsprodukt hydrolyseras, utan att isolera densamma, till föreningen med

formeln III.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att i förfarandeanternativet b) föreningen med
formeln II reduceras och reaktionsprodukten hydrolyseras,
utan att isolera densamma i ren form, till en förening med
formeln V.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att i förfarandeanternativet b) vid reduktionen
av föreningen med formeln II med en metall till föreningen
med formeln VI används ett lösningsmedel, som håller det i
reaktionen deltagande metallsaltet i lösningen.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a t därav, att i förfarandeanternativet b) i föreningen
med formeln VI både 5-cyanogruppen och 10-isonitrosogruppen
hydrolyseras i samma reaktionssteg, för att erhålla en före-
ningen med formeln III.

6. 5-cyano-10-nitro-5H-dibens[b,f]azepin med formeln II,
lämplig som mellanprodukt för att genomföra förfarandet en-
ligt något av patentkraven 1-5.

7. 5-karbamoyl-10-nitro-5H-dibens[b,f]azepin med for-
meln IV, lämplig som mellanprodukt för att genomföra förfa-
randet enligt något av patentkraven 1-5.

8. 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibens[b,f]azepin med
formeln V, lämplig som mellanprodukt för att genomföra för-
farandet enligt något av patentkraven 1-5.

9. 5-cyano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibens[b,f]-
azepin med formeln VI, lämplig som mellanprodukt för att ge-
nomföra förfarandet enligt något av patentkraven 1-5.

10. BF₃-addukt av 5-karbamoyl-10-nitro-5H-dibens[b,f]-
azepin, lämplig som mellanprodukt för att genomföra förfa-
randet enligt något av patentkraven 1-5.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-
Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 011 087 (12 p 5/00).