



Patentdirektoratet

TAASTRUP

-
- (21) Patentansøgning nr.: 0993/91 (51) Int.Cl.6 C 07 D 223/26
(22) Indleveringsdag: 24 maj 1991
(24) Løbedag: 29 okt 1980
(41) Alm. tilgængelig: 24 maj 1991
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 07 aug 1995
(86) International ansøgning nr.: -
(62) Stamansøgning nr.: 4577/80
(30) Prioritet: 30 okt 1979 CH 9703/79

(73) Patenthaver: *Ciba-Geigy AG; Klybeckstrasse 141; 4002 Basel, CH
(72) Opfinder: Ernst *Aufderhaar; CH

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz(b,f)azepin

(56) Fremdragne publikationer

DE offl.g.skrift nr. 2011087

(57) Sammendrag:

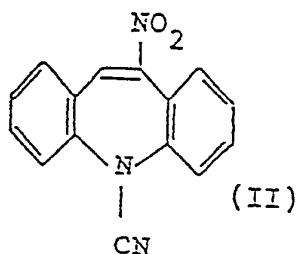
993-91

5-Cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er en hidtil ukendt forbindelse, der kan anvendes ved en ny og teknisk fordelagtig fremgangsmåde til fremstilling af 5-carbamoyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, fremstilles ved nitrering af 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin i et opløsningsmiddel.

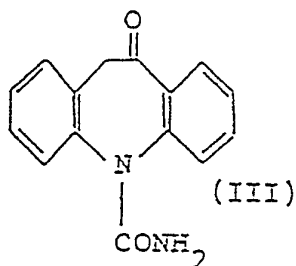
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er enkel at gennemføre i teknisk målestok og giver gode udbytter af 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af den hidtil ukendte forbindelse 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin med formelen

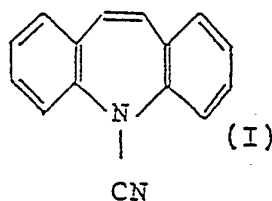
5



som kan anvendes ved en ny og teknisk fordelagtig fremgangsmåde til fremstilling af 5-carbamoyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin med formelen



- 10 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af forbindelsen (II) er ejendommelig ved, at 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin med formelen



- i en lavalkancarboxylsyre, eventuelt i blanding med vand,
 15 eller i et lavalkancarboxylsyrehydrid eller i en blanding af en lavalkancarboxylsyre og det tilsvarende anhydrid eller i toluen nitreres ved behandling med et nitreringsmiddel, især dinitrogentrioxid, eventuelt i blanding med oxygen, dinitrogentetroxid eller en blanding deraf eller
 20 salpetersyre.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen gennemføres ved hjælp af gængse nitreringsmidler, f.eks. dinitrogentrioxid (N₂O₃),

som kan dannes in situ som beskrevet i de efterfølgende eksempler, eventuelt i blanding med oxygen, f.eks. atmosfærisk luft, eller dinitrogentetroxid (N_2O_4), eller
5 blandinger af sådanne forbindelser eller eventuelt salpetersyre. Som opløsningsmidler ved omsætningen anvendes lavalkancarboxylsyrer med højst 4 carbonatomer, f.eks. eddikesyre, propionsyre, n-smørsyre eller isosmørsyre, eventuelt i blanding med vand, eller deres anhydri-
10 der, f.eks. eddikesyre-, propionsyre-, n-smørsyre- eller isosmørsyreanhydrid, eller blandinger af disse carboxylsyrer med de tilsvarende anhydrider, eller toluen. Ifølge en foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes som opløsningsmidler anhydriderne af
15 ovennævnte lavalkancarboxylsyrer, f.eks. eddikesyreanhydrid, eventuelt i blanding med en lavalkancarboxylsyre, f.eks. eddikesyre.

Forholdet mellem udgangsmaterialet og den anvendte mængde opløsningsmiddel (vægt/rumfang) kan variere indenfor vide
20 grænser. Fordelagtigt anvender man et forhold mellem udgangsmateriale og opløsningsmiddel i området 1:3 til 1:30. Reaktionstemperaturen ligger i området fra ca. 0 til ca. 120°C, især i området 40-80°C.

Ifølge Chemical Reviews 36, (1945), side 211-212 giver
25 omsætning af styren med nitrogentrioxid en blanding af nitroso- og nitroforbindelser. Desuden anføres det, at omsætningsproduktet af styren med nitrogentrioxid fører til 1-nitro-2-phenylethylen, når reaktionsproduktet underkastes vanddampdestillation. Det anføres endvidere i
30 ovennævnte litteratursted, at omsætningen af stilben med nitrogentetroxid fører til dannelse af 1,2-dinitro-1,2-diphenylethan. Ifølge side 218 i ovennævnte litteratursted reagerer cyclohexen med tørt nitrogentetroxid i kold petroleumsether under dannelse af det tilsvarende bis-
35 nitroso-nitroderivat samt olieformige biprodukter.

- I J.Org.Chem. 28, (1963), side 125-129, anføres det, at omsætningsproduktet af en olefin med dinitrogentetroxid i det væsentlige indeholder nitro- og nitrosogrupper, hvis
- 5 omdannelse til en nitro-olefinforbindelse kræver tilsætning af triethylamin. Således omsættes f.eks. cycloocten med dinitrogentetroxid, hvorefter reaktionsproduktet behandles med triethylamin, hvorved der dannes 1-nitrocycloocten.
- 10 I modsætning dertil har det overraskende vist sig, at det ved nitreringsfremgangsmåden ifølge opfindelsen ikke er nødvendigt med yderligere operationer, som f.eks. vanddampdestillation eller behandling af reaktionsblandingen med triethylamin, og den meget enkle oparbejdning fører
- 15 direkte til nitroforbindelsen med formlen II i gode udbytter. Nitroforbindelsen med formlen II er hidtil ukendt og ikke tidligere beskrevet i litteraturen.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

20

Eksempel 1

- 6,0 g (0,027 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin opløses i en blanding af 80 ml eddikesyreanhydrid og 20 ml eddikesyre. Blandingen opvarmes til 50°C, og der tilsættes dråbevis i løbet af 1 1/2 time en opløsning af 5,6 g (0,08
- 25 mol) natriumnitrit i 10 ml vand, idet temperaturen holdes under 55°C, hvorved der in situ dannes N₂O₃. Blandingen holdes i yderligere 2 timer ved 50°C, hvorefter opløsningsmidlet afdestilleres ved formindsket tryk og en badtemperatur på 50°C. Remanensen digerereres med 2 gange
- 30 100 ml isvand og optages i 80 ml ethanol. Efter henstand i flere timer ved 0°C frasuges de udfældede gule krystaller, som vaskes med en smule ethanol.

Det fremstillede 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin

smelter ved 175-176°C under sønderdeling.

Udbytte: 5,2 g, 72% af det teoretiske.

Analysedata og spektroskopiske data stemmer overens med
5 den antagne struktur.

Eksempel 2

- 6,5 g (0,03 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin opløses i en blanding af 100 ml eddikesyre og 100 ml eddikesyreanhydrid. Der opvarmes til 40°C, og i løbet af 45 minutter
- 10 tilsættes 6,2 g (0,09 mol) natriumnitrit under gennemledning af en langsom luftstrøm, hvorved der in situ dannes N₂O₃. Temperaturen stiger uden yderligere opvarmning til 55°C, og den holdes efter nitrittilsætningens afslutning i endnu en time på 55°C.
- 15 Opløsningsmidlet destilleres i vakuum ved en badtemperatur på 50°C, remanensen optages i 300 ml toluen, udrystes til fjernelse af uorganiske bestanddele flere gange med vand, hvorefter toluenet afdestilleres i vakuum til et rumfang på 40 ml. Det udfældede gule produkt frasuges og vaskes
- 20 med en smule toluen. Det er identisk med 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin ifølge eksempel 1.

Udbytte 6,1 g, 77,5% af det teoretiske.

Eksempel 3

- 19,6 g (0,09 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin omsættes
- 25 analogt med den i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde i 300 ml eddikesyre og 300 ml eddikesyreanhydrid med 18,6 g (0,27 mol) natriumnitrit, hvorved der in situ dannes N₂O₃. Opløsningsmidlet fordampes, og der fås en rødgul sirup, som gennemrøres med 300 ml vand til fuldstændig
- 30 størkning. Produktet suges fra, vaskes med vand til

neutral reaktion af filtratet og tørres i vakuum. Samme råprodukt fremstilles, når den ovenfor anførte omsætning gennemføres ved en temperatur på 80-85°C.

5 Det fremstillede råprodukt er egnet til videre omsætninger, men kan imidlertid også renses på følgende måde:

1. 23,7 g råprodukt omkrystalliseres fra isopropanol, hvorved der fås et gult krystallinsk materiale, som er identisk med 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin
10 ifølge eksempel 1.

Udbytte 18,0 g 76,2% af det teoretiske.

2. Et med hensyn til udbytte og kvalitet tilsvarende slutprodukt fås ved digereret af råproduktet med eddikesyre.

15

Eksempel 4

- Ved langsom dråbevis tilsætning af 20%'s svovlsyre til en koncentreret vandig opløsning af 40,0 g (0,58 mol) natriumnitrit fremstilles i en kolbe nitros gas (N_2O_3), som ved hjælp af en langsom luftstrøm ledes til en til
20 55°C opvarmet opløsning af 10,9 g (0,05 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin i 100 ml toluen. Mængden af det tilførte luftoxygen holdes så lav, at der ikke kan dannes eksplosionsfarlige toluendamp-oxygen-blandinger. Tilledningen fortsættes indtil fuldstændig omsætning af udgangsmaterialet (kontrol ved hjælp af tyndtlagskromatografi), N_2O_3 -overskuddet fjernes ved hjælp af en livlig nitrogenstrøm, og toluenet fordampes under formindsket tryk ved en temperatur på 40°C. Den tilbageblevne røde sirup optages i 100 ml isopropanol. Efter flere timers henstand ved 5°C
30 frasuges det krystallinske produkt, som vaskes med lidt isopropanol. Det fremstillede 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin er identisk med produktet ifølge eksempel 1.

Udbytte: 9,4 g, 71,7% af det teoretiske.

Eksempel 5

Analogt med den i eksempel 4 beskrevne fremgangsmåde frem-
5 stilles nitros gas i en kolbe ud fra 55,0 g (0,8 mol)
natriumnitrit, og den dannede nitrose gas drives ved hjælp
af en langsom luftstrøm til en til 50°C opvarmet opløsning
af 10,9 g (0,05 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin i 110 ml
eddikesyre og 110 ml eddikesyreanhydrid. Efter 3 timers
10 forløb er omsætningen afsluttet, og opløsningsmidlet
afdestilleres under vakuum ved en badtemperatur på 50°C,
hvorefter remanensen optages i 50 ml isopropanol, og det
udkrystalliserede materiale frasuges efter henstand i
flere timer ved 20°C. På denne måde fås 5-cyano-10-nitro-
15 5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk med det ifølge
eksempel 1 fremstillede produkt.

Udbytte: 9,5 g, 72,5% af det teoretiske.

Eksempel 6

Analogt med den i eksempel 4 beskrevne fremgangsmåde frem-
20 stilles i en kolbe nitros gas ud fra 30,0 g (0,43 mol)
natriumnitrit, og den nitrose gas føres ved hjælp af en
langsom luftstrøm til en til 55°C opvarmet opløsning af
10,9 g (0,05 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin i 110 ml
eddikesyreanhydrid. Efter endt omsætning (kontrol ved
25 hjælp af tyndtlagskromatografi) inddampes reaktionsblan-
dingen under vakuum ved en badtemperatur på 50°C, og
remanensen optages i 20 ml eddikesyre. Blandingen henstil-
les i 2 timer ved 20°C, og det krystallinske produkt
frasuges og vaskes med en smule eddikesyre. På denne måde
30 fås 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk
med det ifølge eksempel 1 fremstillede produkt.

Udbytte: 9,1 g, 69,4% af det teoretiske.

Eksempel 7

10,0 g (0,046 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin opløses i 100 ml toluen ved 55°C. Til opløsningen ledes langsomt fra en trykflaske under omrøring 5,0 g (0,054 mol) N₂O₄, hvorved temperaturen stiger til 60°C, og derpå holdes reaktionsblandingen på denne temperatur, indtil alt udgangsmateriale er omsat (kontrol ved hjælp af tyndtlagskromatografi), hvorpå blandingen afkøles til 20°C, og toluenfasen tørres over natriumsulfat. Efter inddampning i vakuum fås en rød olie, som optages i 50 ml isopropanol. Efter flere timers henstand ved 20°C frasuges krystallerne, som vaskes med en smule isopropanol. Det fremstillede 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin er identisk med det ifølge eksempel 1 fremstillede produkt.

Udbytte: 6,7 g, 56% af det teoretiske.

Eksempel 8

43,6 g (0,2 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin opløses i 250 ml eddikesyre ved 55°C, og til opløsningen ledes N₂O₄ fra en trykflaske under omrøring i løbet af 2 1/2 time, hvorved blandingen holdes på en temperatur på 55°C ved lejlighedsvis afkøling. Reaktionens afslutning konstateres ved hjælp af en grønfarvning af opløsningen (N₂O₄-overskud) samt ved hjælp af tyndtlagskromatografi. Blandingen afkøles, omrøres i flere timer ved stuetemperatur, hvorefter det udfældede bundfald frafiltreres og vaskes med en smule eddikesyre. Ved inddampning af filtratet og optagelse med acetonitril fås et andet krystallinsk produkt af 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk med det ifølge eksempel 1 fremstillede produkt.

Totaludbytte: 19,5 g, 37% af det teoretiske.

Eksempel 9

43,6 g (0,2 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin opløses i 250 ml eddikesyre ved 55°C. Til denne opløsning sættes 60
5 ml vand til begyndende uklarhed, hvorpå der fra en tryk-
flaske langsomt tilføres N₂O₄, indtil der ved tyndtlags-
kromatografi ikke længere kan påvises noget udgangsmate-
riale. Blandingen afkøles til 5°C og omrøres i 2 timer ved
denne temperatur, hvorefter det krystallinske produkt fra-
10 filtreres og vaskes med 80%'s eddikesyre. På denne måde
fås 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk
med det ifølge eksempel 1 fremstillede produkt.

Udbytte: 42,1 g, 80% af det teoretiske.

Eksempel 10

15 43,6 g (0,2 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin opløses i
175 ml eddikesyre ved 55°C. Ved denne temperatur ledes
N₂O₄ fra en trykflaske til opløsningen, indtil alt ud-
gangsmaterialet er omsat (kontrol ved hjælp af tyndt-
lagskromatografi), og produktet udfælder. Der tilsættes
20 portionsvis under lejlighedsvis afkøling 16,4 g (0,2 mol)
natriumacetat, og temperaturen holdes på 50-55°C. Derpå
omrøres blandingen i 3 timer ved stuetemperatur, hvorpå
den filtreres, og det krystallinske produkt eftervaskes
med eddikesyre og vand. På denne måde fås 5-cyano-10-
25 nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk med det ifølge
eksempel 1 fremstillede produkt.

Udbytte: 36,1 g, 68,6% af det teoretiske.

Eksempel 11

21,8 g (0,1 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin opløses i
30 110 ml eddikesyreanhydrid ved 55°C. Til denne opløsning
ledes 10,0 g (0,1 mol) N₂O₄ fra en trykflaske med en sådan

hastighed, at der ikke bortgår nogen mørkebrun gas, og temperaturen holdes på 55°C ved lejlighedsvis afkøling. Efter endt reaktion ledes en kraftig nitrogenstrøm gennem
5 blandingen i en time, hvorpå blandingen afkøles til -20°C og holdes i 2 timer ved denne temperatur. Derefter frasuges det gule krystallinske produkt, som eftervaskes med en smule acetonitril, hvorved man får 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk med det ifølge
10 eksempel 1 fremstillede produkt. Filtratet inddampes i vakuum ved en badtemperatur på 50°C til en rød olie. Denne optages i 10 ml acetonitril, hvorefter der henstilles i 2 timer ved 5°C, hvorpå det fremkomne andet krystallinske produkt frasuges.

15 Totaludbytte: 19,5 g, 74,1% af det teoretiske.

Eksempel 12

21,8 g (0,1 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin opløses i 140 ml eddikesyreanhydrid ved 50°C. Til denne opløsning ledes 12,0 g (0,13 mol) N₂O₄ fra en trykflaske under
20 langsom omrøring, idet temperaturen ved afkøling holdes mellem 50 og 55°C. Man lader blandingen efterreagere i en time, hvorefter der gennemledes en kraftig nitrogenstrøm og langsomt tilsættes 60 ml vand, idet temperaturen ved afkøling holdes på 50-55°C. Derpå afkøles blandingen til
25 5°C, hvorefter den henstilles i en time til krystallisation, hvorpå der filtreres. På denne måde fås 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk med det ifølge eksempel 1 fremstillede produkt. Filtratet inddampes under vakuum i 40 ml 80%'s eddikesyre, og der fås yderligere en
30 portion krystaller.

Totaludbytte: 21,5 g, 81,7% af det teoretiske.

Eksempel 13

43,6 g (0,2 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin opløses i 430 ml eddikesyreanhydrid. Til denne opløsning ledes 19,0 g (0,206 mol) N₂O₄ fra en trykflaske under omrøring og lejlighedsvis afkøling med en sådan hastighed, at temperaturen ikke overstiger 25°C. Efter endt omsætning farves opløsningen grøn, og produktet udfælder i krystallinsk form. Der omrøres i en time under isafkøling og gennemledning af en kraftig nitrogenstrøm, hvorpå der filtreres, og bundfaldet vaskes med en smule ethylacetat. På denne måde fremstilles 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk med det ifølge eksempel 1 fremstillede produkt. Fra filtratet isoleres efter inddampning i vakuum og optagelse af ethylacetat endnu en portion krystallinsk produkt.

Totaludbytte: 42,3 g, 80,4% af det teoretiske.

Eksempel 14

35,0 g (0,16 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin suspenderes i 160 ml eddikesyreanhydrid ved 20°C. Til denne suspension sættes dråbevis en opløsning af 14,7 g (0,16 mol) N₂O₄ i 160 ml eddikesyreanhydrid langsomt under omrøring i løbet af 5 timer, hvorved temperaturen holdes mellem 20 og 25°C. Efter fuldstændig omsætning af udgangsmaterialet (kontrol ved hjælp af tyndtlagskromatografi) foretages afkøling under gennemledning af en kraftig nitrogenstrøm i en time til 0-5°C, hvorefter det krystallinske produkt frasuges. På denne måde fås 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk med det ifølge eksempel 1 fremstillede produkt. Fra filtratet fås efter inddampning i vakuum til 50 ml yderligere en portion krystallinsk produkt.

Totaludbytte: 34,6 g, 80% af det teoretiske.

Eksempel 15

43,6 g (0,2 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin opløses i 175 ml eddikesyreanhydrid ved 50°C. I løbet af 2 timer
5 ledes fra en trykflaske så meget N₂O₄, at udgangsmaterialet er fuldstændigt omsat, og at et mindre overskud af N₂O₄ kan konstateres i afgangsgassen. Blandingen henstilles til udkrystallisation af produktet ved 50°C, hvorpå der portionsvis tilsættes 16,5 g (0,2 mol) natriumacetat.
10 Når varmeudviklingen er aftaget, omrøres i yderligere 30 minutter ved 50°C og derpå i flere timer ved stuetemperatur. Efter filtrering og vaskning af krystalmaterialet med eddikesyre og vand fås 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]-azepin, som er identisk med det ifølge eksempel 1 fremstillede produkt. Ved oparbejdning af moderluden kan der
15 isoleres yderligere 3 g af forbindelsen.

Totaludbytte: 44,1 g, 83,8% af det teoretiske.

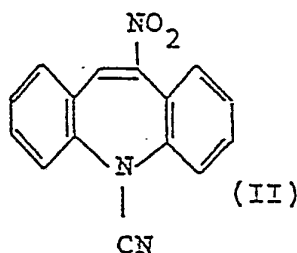
Eksempel 16

Til en opløsning af 2,0 g 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin i
20 20 ml eddikesyreanhydrid sættes dråbevis ved 20°C under omrøring 5 ml koncentreret salpetersyre (ca. 64% 's), hvorved der foregår en eksoterm reaktion under farveændring mod dybgul. Reaktionsblandingen henstilles en time ved 20°C til efterreaktion, hvorpå der ved 50°C dråbevis
25 tilsættes 40 ml vand, og de skilte olier optages i ethylacetat. Den efter vaskning og inddampning af den organiske fase tilbageblevne remanens giver med acetonitril ved længere tids henstand 0,6 g gule krystaller, der ifølge væskechromatografi indeholder 78% 5-cyano-10-
30 nitro-5H-dibenz[b,f]azepin.

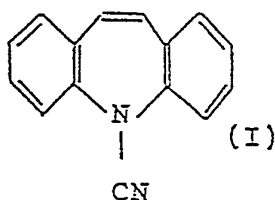
P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin med formlen

5



kendetegnet ved, at 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin med formlen



i en lavalkancarboxylsyre, eventuelt i blanding med vand,
 10 eller i et lavalkancarboxylsyreanhydrid eller i en blanding af en lavalkancarboxylsyre og det tilsvarende anhydrid eller i toluen nitreres ved behandling med et nitreringsmiddel, især dinitrogentrioxid, eventuelt i blanding med oxygen, dinitrogentetroxid eller en blanding
 15 deraf eller salpetersyre.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnet ved, at forholdet mellem 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin og det anvendte opløsningsmiddel (vægt/rumfang) ligger i området 1:3 til 1:30.

20 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, kendetegnet ved, at omsætningen gennemføres i et temperaturområde fra 40 til 80°C.