



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) NR. 154725

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl. ⁴ C 07 D 223/28

(83)

(21) Patentsøknad nr. 803228

(22) Inngivelsesdag 29.10.80

(24) Løpedag 29.10.80

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver

CIBA-GEIGY AG.,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basel,
Sveits.

(86) Internasjonal søknad nr -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 04.05.81

(44) Utlegningsdag 01.09.86

(72) Oppfinner ERNST AUFDERHAAR,
Spiegelgrund,
BRD.

(74) Fullmektig

Mag.scient. Knud-Henry Lund
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 30.10.79, Sveits, nr. 9703/79.

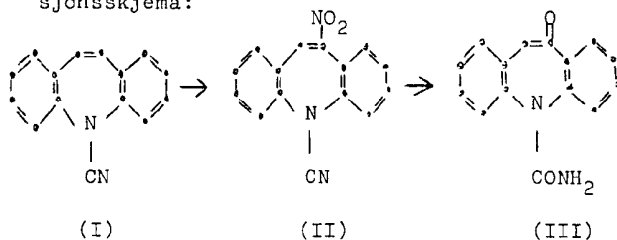
(54) Oppfinnelsens benevnelse

FREMANGSMÅTE TIL FREMSTILLING AV 5-KARBAMYL-
10-OKS-10,11-DIHYDRO-5H-DIBENZ[B,F]AZEPIN.

(57) Sammendrag

Fremgangsmåte til fremstilling av de kjente 5-karbamyl-10-oks-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]-azepin med formel III, hvor f.eks. 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin med formel I nitreres til 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin med formel II, denne underkastes hydrolyse, deretter reduksjon, deretter det i reaksjonsblandingen dannede reduksjonsprodukt underkastes hydrolyse og sluttproduktet med formel III isoleres i ren form.

Fremgangsmåten vises ved følgende reaksjonsskjema:



Oppfinnelsen vedrører videre ved disse omsettinger opptredende nye mellomprodukter.

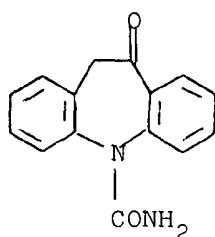
(56) Anførte publikasjoner Ingen.

154725

1

Oppfinnelsen vedrører en ny og teknisk fordelaktig fremgangsmåte til fremstilling av 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin med formel III

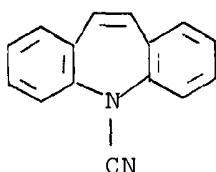
5



(III)

10 idet fremgangsmåten er karakterisert ved at man nitrerer 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin av formelen

15

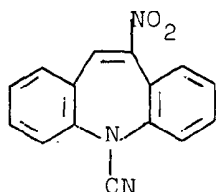


(I)

ved hjelp av dinitrogentriksyd (N_2O_3) eventuelt i blanding med oksygen, eller ved hjelp av dinitrogentetraoksyd (N_2O_4) eller blandinger av slike forbindelser, eller ved hjelp av salpetersyre i et oppløsningsmiddel som er stabilt under nitreringsbetingelsene slik som laverealkan- eller halogen-lavere-alkankarbonsyrer med inntil 4 karbonatomer eller anhydrider derav, eller blandinger av slike karbonsyrer med

25 de tilsvarende anhydridene, hvor forholdet mellom utgangsmaterialet og oppløsningsmidlet (vekt/volum) ligger innenfor området fra 1:3 til 1:30, ved en reaksjonstemperatur på 0-120°C, spesielt fra 40-80°C, til 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin av formelen

30



(II)

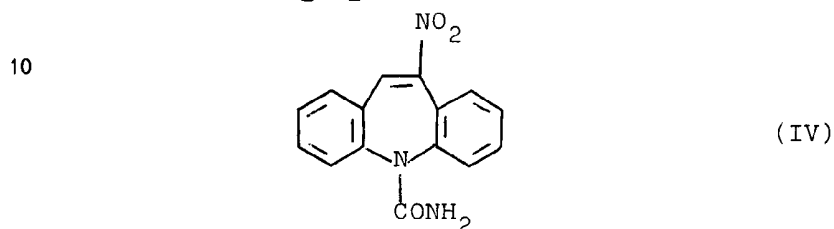
35

den oppnådde forbindelsen

154725

2

- a) hydrolyseres ved hjelp av sure midler som mineral-
syre, borttrifluorid i ekvimolar mengde eller i svakt overskudd
som oppløsning i en laverealkan- eller halogenlaverealkan-
karbonsyre, hvorved også definerte forbindelser av borttri-
5 fluorid med en slik karbonsyre kan anvendes, eventuelt i
nærvær av et ytterligere inert oppløsningsmiddel, f.eks. et
oppløsningsmiddel av aromatisk karakter, til 5-karbamyl-10-
nitro-5H-dibenz[b,f]azepin av formelen



- 15 eller et i ren form isolert addisjonsprodukt av formel IV
med BF_3 hydrolyseres til forbindelse av formel IV, den opp-
nådde forbindelsen reduseres ved hjelp av katalytisk akti-
vert hydrogen, som hydrogen i nærvær av en hydrerings-
20 katalysator i et egnet oppløsningsmiddel, som en lavere-
alkanol med inntil 4 karbonatomer, eller ved hjelp av
nascerende hydrogen, f.eks. ved hjelp av et egnet metall
i en syre, eller ved hjelp av et kjemisk reduksjonsmiddel,
og det oppnådde reduksjonsproduktet hydrolyseres i den
25 samme reaksjonsblandingen til forbindelser av formel III,
hvorved hydrolysen av forbindelsen av formel II kan fore-
gå ved hjelp av sure midler, eventuelt i nærvær av et
ytterligere inert oppløsningsmiddel, som f.eks. et oppløs-
ningsmiddel av aromatisk karakter, til forbindelser av
30 formel IV, uten å isolere denne, og den i reaksjonsbland-
ingen oppnådde forbindelsen av formel IV reduseres ved
hjelp av katalytisk aktivert hydrogen, som hydrogen i nær-
vær av en hydreringskatalysator, eller ved hjelp av nascer-
ende hydrogen, som jern i en syre, f.eks. en mineralsyre
35 eller en laverealkan- eller halogenlavere-alkankarbonsyre
eller den i reaksjonsblandingen tilstedeværende BF_3 -eddik-
syre-vann -blandingen, og det i reaksjonsblandingen fore-
liggende reaksjonsproduktet hydrolyseres, uten å isolere

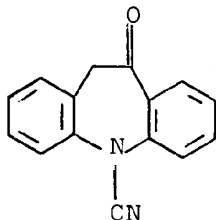
dette, deretter eller også samtidig ved hjelp av et surt middel, som en vandig syre eller den i reaksjonsblandingen foreliggende BF_3 -eddiksyre-vann-blandingen til forbindelse av formel III, eller

5

b) 10-nitrogruppen i forbindelsen av formel II reduseres ved hjelp av katalytisk aktivert hydrogen, som hydrogen i nærvær av en hydreringskatalysator, i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. et egnet metall i en syre, eller ved hjelp av et kjemisk reduksjonsmiddel, eventuelt i nærvær av ytterligere oppløsningsmidler, som en lavereaalkanol med 1-4 karbonatomer, og/eller et oppløsningsmiddel av aromatisk karakter ved en reaksjonstemperatur fra 10-100°C, fortrinnsvis 30-70°C, reduksjonsproduktet hydrolyseres til 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin av

15

formelen



(V)

20

hvorved man for reduksjon ved hjelp av et metall, f.eks. jern, anvender et oppløsningsmiddel som holder dannede metallsalter i oppløsning, slik som lavereaalkyleter av etylenglykol, cyanogruppen i den oppnådde forbindelsen av formel V hydrolyseres deretter ved hjelp av basiske eller sure midler, eventuelt i nærvær av et ytterligere oppløsningsmiddel, f.eks. et oppløsningsmiddel av aromatisk karakter, ved en reaksjonstemperatur fra -5 til +150°C, fortrinnsvis ved 0-40°C, til karboksamidgruppen, eller

25

30

c) 10-nitrogruppen i forbindelsen med formel II reduseres ved hjelp av zinkstøv i en syre i nærvær av et inert oppløsningsmiddel, som en lavereaalkanol, eller ved hjelp av hydrogen i nærvær av en hydreringskatalysator i et egnet oppløsningsmiddel, som et oppløsningsmiddel av

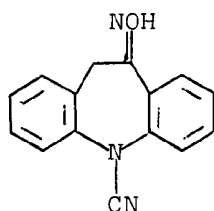
35

154725

4

aromatisk karakter, f.eks. pyridin, det oppnådde 5-cyano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin av formelen

5



(VI)

hydrolyseres ved hjelp av et surt middel, som en mineralsyre
 10 eller en laverealkan- eller halogenlaverealkankarbonsyre i
 nærvær av vann, eventuelt i nærvær av et ytterligere oppløs-
 ningsmiddel, som et oppløsningsmiddel av aromatisk karakter,
 eller en laverealkankarbonsyre eller en laverealkanol med
 inntil 4 karbonatomer eller blandinger derav, til forbind-
 15 else av formel V, og denne hydrolyseres til forbindelsen av
 formel III.

Fra DE-OS 2.011.087 er det kjent en fremgangsmåte
 til fremstilling av 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-
 dibenz[b,f]azepin ved hydrolyse av 10-metoksy-5H-dibenz-
 20 [b,f]azepin-5-karboksamid ved hjelp av vandig mineralsyre.
 Tilgjengeligheten av dette utgangsmateriale er angitt i belgisk
 patent nr. 597.793 ifølge hvilket f.eks. 5-acetyl-5H-dibenz-
 [b,f]azepin bromeres til 5-acetyl-10,11-dihydro-10,11-
 dibrom-5H-dibenz[b,f]azepin, dette omdannes til 5-acetyl-
 25 10-brom-5H-dibenz[b,f]azepin, og herav fremstilles 10-
 metoksy-5H-dibenz[b,f]azepin. Dette omdannes deretter ved
 behandling med fosgen til det tilsvarende karbonylklorid,
 fra man ved omsetning med ammoniakk får 10-metoksy-5H-
 dibenz[b,f]azepin-5-karboksamid. I forhold til denne på
 30 grunn av den forholdsvis tallrike mellomtrinn omstendelig
 gjennomførbare og dessuten på grunn av dens høye forbruk
 av brom, som bare tjener til den intermediære omdannelse
 av mellomproduktene, uheldig fremstillingsfremgangsmåte
 består fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen av bare få frem-
 35 gangsmåtetettrinn som gjennomføres på enkel og oversiktelig
 måte under unngåelse av kostbare reagenser, og dessuten
 høyt utbytte fører til sluttprodukt med formel III som fåes
 i god renhet.

- Nitreringen av forbindelsen I ifølge oppfinnelsen til forbindelsen med formel II foregår ved hjelp av vanlig nitreringsmiddel, f.eks. dinitrogentrioksyd (N_2O_3), eventuelt i blanding med oksygen f.eks. luft eller ved hjelp av dinitrogentetroksyd (N_2O_4) eller blandinger av slike forbindelser, dessuten imidlertid også ved hjelp av salpetersyre. Omsetningen foretas i et egnet oppløsningsmiddel, spesielt et slikt som forblir stabilt under nitreringsbetingelsene og ikke fører til uønskede reaksjoner med nitreringsmiddelet.
- 5 I første rekke kommer det i betraktning lavere-alkan- eller halogenlavere-alkankarboksylsyre med hver gang inntil 4 karbonatomer, f.eks. eddiksyre, propionsyre, n-smørsyre eller isosmørsyre, videre f.eks. trifluor- eller triklor-eddiksyre, eventuelt i blanding med vann eller deres an-
- 15 hydrider, f.eks. eddiksyre-, propionsyre-, n-smørsyre-, isosmørsyre- eller trifluoreddiksyreanhydrid; eller blandinger av slike karboksylsyrer med de tilsvarende anhydrider. Ifølge en foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen anvender man som oppløsningsmiddel
- 20 anhydridene når de nevnte lavere-alkankarboksylsyrer, f.eks. eddiksyreanhydrid eventuelt i blanding med lavere-alkankarboksylsyre f.eks. eddiksyre.

- Forholdet mellom utgangsmaterial og anvendt mengde oppløsningsmiddel (vekt/volum) kan variere innen vide
- 25 grenser. Fortrinnsvis anvender man et forhold mellom utgangsmaterialet og oppløsningsmiddel innen området fra 1:3 til 1:30. Reaksjonstemperaturen ligger i området på $0-120^{\circ}C$, spesielt $40-80^{\circ}C$.

- Ifølge Chemical Reviews 36, (1945), side 211-212
- 30 gir omsetning av styren med nitrogentrioksyd en blanding av nitroso- og nitroforbindelser. Dessuten skal omsetningsproduktet av styren med nitrogentrioksyd føre til 1-nitro-2-fenyletylen når reaksjonsproduktet underkastes vandampdestillering. Videre angis her at omsettingen av
- 35 stilben med nitrogentetroksyd fører til 1,2-dinitro-1,2-difenyleter. Ifølge side 218 i samme litteratursted gir omsetning av cyklohexen med tørr nitrogentetroksyd i kald petroleter det tilsvarende bis-nitroso-nitroderivat

154725

6

og oljeaktige biprodukter.

I J. Org. Chem. 28 (1963), side 125-129 angis det at omsetningsproduktet av et olefin med dinitrogentetroksyd i det vesentlige inneholder nitro- og nitrosogrupper, hvis omdannelse til en nitro-olefin-forbindelse krever tilsetning av trietylamin. Således omsettes f.eks. cyklookten med dinitrogentetraoksyd og reaksjonsproduktet behandles deretter med trietylamin, hvorefter det fåes 1-nitrocyklookten.

I motsetning til dette ble det overraskende funnet at ved nitreringen ifølge oppfinnelsen bortfaller ekstraoperasjoner som f.eks. vanndampdestillering eller behandling av reaksjonsblandingen med trietylamin, og en meget enklere gjennomførbare opparbeidelse fører til helt igjennom gode utbytter av nitroforbindelsen med formel II. Forbindelsen er ny og ikke omtalt i litteraturen.

Ifølge oppfinnelsen slutter det seg hertil omdannelsen av forbindelsen med formel II til forbindelsen med formel III. Hertil omsettes ifølge fremgangsmåtevariant a) cyanogruppen ved hjelp av hydrolyse til karboksamidgruppen. For omsetningen kommer det bare i betraktning slike hydrolysemetoder som ikke påvirker den ved dobbeltbindingen plasserte 10-nitrogruppen. Hensiktsmessig hydrolyserer man ved hjelp av sure midler, f.eks. mineral-syrer, som svovelsyre, saltsyre, eventuelt også maursyre. Fortrinnsvis anvender man bortrifluorid i ekvimolar mengde eller i lite overskudd som oppløsning i en lavere-alkan- eller halogen-lavere-alkankarboksylsyre, f.eks. slike av ovennevnte typer som eddiksyre eller trifluoreddiksyre, idet det også kan anvendes definerte forbindelser av bortrifluorid med en av de nevnte karboksylsyrer som eddiksyre, f.eks. med formel $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$. Eventuelt tilsetter man for gjennomføring av hydrolysen til reaksjonsblandingen et ytterligere inert oppløsningsmiddel, f.eks. et slikt av aromatisk karakter, som f.eks. klorbenzen. Eventuelt hydrolyseres en i ren form isolert addisjonsforbindelse av forbindelsen med formel IV med BF_3 med hydrolyserende midler, f.eks. vann, hvortil 5-karbamyl-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin med formel IV fåes i ren form.

Hydrolysen av en nitrilgruppe til karboksamidgruppen ved hjelp av bortrifluorid i nærvær av eddiksyre er kjent fra J. Org. Chem. 20, (1955), 1448. Den der angitte arbeidsmåte krever høye temperaturer, et stort overskudd av bortrifluorid og anvendelsen av vannholdig eddiksyre, som sammen med bor-

5 trifluorid danner ytterst korrosive oppløsninger, hvorved deres tekniske anvendelse, spesielt ved høye temperaturer, begrenses og er bare anvendbar under spesielle betingelser i tekniske apparaturer.

- 10 I motsetning til dette muliggjør fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen anvendelsen av bortrifluorid i bare ekvimolare eller svakt overskytende mengder i vannfri oppløsningsmidler ved værelsestemperaturer. En ytterligere fordel består i at en definert addisjonsforbindelse av bortrifluorid
- 15 med hydrolyseproduktet med formel IV isoleres i god renhet og omtrent kvantitativt utbytte også fra sterkt forurensede reaksjonsblandinger og kan ved behandling med vann overføres i det rene hydrolyseproduktet med formel IV.

- Hertil slutter det seg ifølge oppfinnelsen om-
- 20 dannelsen av det dannede mellomprodukt med formel IV eventuelt uten å isolere dette i ren form, til sluttproduktet med formel III. Hertil underkaster man forbindelsen med formel IV reduserende betingelser, f.eks. innvirkning av katalytisk aktivert hydrogen, som hydrogen i nærvær av en
- 25 hydrogeneringskatalysator, f.eks. en nikkel- eller edelmetallkatalysator, f.eks. Raney-Nickel eller en palladiumpåkull katalysator i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. et laverealkanol med inntil 4 karbonatomer som metanol eller etanol, eller av nascerende hydrogen, f.eks. ved
- 30 hjelp av et egnet metall som eventuelt amalgamert zink, spesielt jern i en syre, f.eks. en mineralsyre, som fortynnet svovelsyre eller en karboksylsyre som en laverealkan-karboksylsyre, f.eks. en av de ovennevnte som eddiksyre eller et kjemisk reduksjonsmiddel, f.eks. tinn (II)-
- 35 klorid $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, hydrolyserer det dannede reduksjonsprodukt i samme reaksjonsblanding, f.eks. med vann, og isolere sluttproduktet med formel III i ren form. Dette fåes i delvis meget gode utbytter og fortrinnslig renhet.

Man kan imidlertid også gå fram således at man hydrolyserer forbindelsen med formel II ved hjelp av sure midler, f.eks. som angitt, som f.eks. bortrifluorid i eddiksyre, eventuelt i nærvær av et ytterligere inert oppløsningsmiddel, f.eks. et slikt av aromatisk karakter, som klorbenzen i nærvær av vann, og reduserer den i reaksjonsblandingen inneholdte forbindelse med formel IV uten å isolere denne, deretter f.eks. som angitt f.eks. ved hjelp av katalytisk aktivert hydrogen som hydrogen i nærvær av en hydrogeneringskatalysator som en nikkel- eller edelmetall-katalysator, f.eks. Raney-Nikkel eller en palladium-på-kull-katalysator, eller ved hjelp av nascerende hydrogen f.eks. som angitt, f.eks. jern i en syre, f.eks. mineralsyre, f.eks. vandig saltsyre eller en laverealkan- eller halogenlavere-alkan-karboksylsyre, f.eks. som angitt, f.eks. eddiksyre eller den i reaksjonsblandingen allerede tilstedeværende BF_3 -eddiksyre-vannblanding. Det i reaksjonsblandingen foreliggende reduksjonsprodukt hydrolyseres uten å isolere det, deretter eller også samtidig ved hjelp av et surt middel, f.eks. som angitt f.eks. ved hjelp av en vandig syre, f.eks. den i reaksjonsblandingen foreliggende BF_3 -eddiksyre-vannblanding og å isolere det dannede sluttprodukt med formel III i ren form.

Forbindelsen med formel IV og dens addukt med bortrifluorid er ny og ikke omtalt tidligere i litteraturen.

En modifikasjon av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen til fremstilling av sluttprodukter med formel III ifølge fremgangsmåtevariant b) er karakterisert ved at man i forbindelsen med formel II reduserer 10-nitrogruppen, hydrolyserer reduksjonsproduktet, hydrolyserer det dannede 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin med formel V og isolerer det dannede sluttprodukt med formel III i ren form. Denne variant av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen består i at man omdanner forbindelsen med formel II til forbindelsen med formel V og herav fremstiller sluttproduktet med formel III. Ifølge dette reduseres i 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin med formel II nitro-

- gruppen etter en av de ovennevnte metoder og det i reaksjonsblandingene dannede mellomprodukt overføres ved hjelp av hydrolyse i forbindelsen med formel V. Reduksjonen kan gjennomføres som angitt tidligere f.eks. ved hjelp av katalytisk aktivert hydrogen som hydrogen i nærvær av en hydrogen-eringskatalysator, f.eks. en nikkel- eller edelmetallkatalysator, f.eks. Raney-Nikkel eller en palladium-på-kull i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. en laverealkanol med inntil 4 karbonatomer, f.eks. metanol eller etanol, eller ved
- 10 hjelp av nascerende hydrogen f.eks. ved hjelp av et egnet metall, som eventuelt amalgamert zink eller spesielt jern i en syre, f.eks. en mineralsyre som fortynnet svovelsyre eller konsentrert saltsyre eller en laverealkan-karboksylsyre, f.eks. en av de ovennevnte, f.eks. eddiksyre, eller
- 15 ved hjelp av et kjemisk reduksjonsmiddel som f.eks. tinn (II)-klorid $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Herved kan det anvendes ekstra oppløsningsmidler, f.eks. en laverealkanol med inntil 4 karbonatomer, f.eks. etanol eller en laverealkoksy-laverealkanol med hver gang inntil 4 karbonatomer i laverealkoksy- og i
- 20 laverealkanoldelen, f.eks. 2-metoksy- eller 2-etoksyetanol og/eller et oppløsningsmiddel av aromatisk karakter, f.eks. et eventuelt laverealkylert, som metylert eller halogenert som klorert benzen, som benzen, toluen, eller klorbenzen. Reaksjonstemperaturen ligger i et område fra $10-100^\circ\text{C}$,
- 25 fortrinnsvis $30-70^\circ\text{C}$. Reaksjonsblandingen underkastes deretter hensiktsmessig etter fjerning av uoppløselige deler for hydrolyse, f.eks. innvirkning av vann og etter opparbeidelse isoleres 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin med formel V i ren form som fåes i gode
- 30 utbytter og god renhet. Denne forbindelse er ny og ikke omtalt i litteraturen. En foretrukket utførelsesform av den omtalte omdannelsen av forbindelsen med formel III til forbindelsen med formel V består i at man reduksjonen ved hjelp av et metall, f.eks. jern som nevnt ovenfor an-
- 35 vender man et oppløsningsmiddel som holder dannede metall-, f.eks. jernsalter i oppløsning, og således sterkt hindrer opptreden av en vanskelig filtrerbar utfelling f.eks. i form av et slam. Slike oppløsningsmidler er f.eks. sterkt

polare organiske oppløsningsmidler, f.eks. laverealkyletere av etylenglykol, hvori laverealkyl har inntil 4 karbonatomer og f.eks. metyl eller etyl og følgelig er f.eks. etylenglykol-monoetylerster.

- 5 Hertil slutter det seg omdannelsen av cyanogruppen i forbindelsen med formel V til karboksyamidgruppen av sluttprodukter med formel II ved hjelp av hydrolyse. Dette kan gjennomføres ved hjelp av basiske eller sure midler. Som basiske midler kommer det hertil f.eks. i betraktning oksydet eller hydroksydene av jordalkali- eller alkalimetallene, f.eks. magnesium- eller kalsiumhydroksyd, videre f.eks. natriumhydroksyd, eventuelt i nærvær av et peroksyd som hydrogenperoksyd eller et alkalimetallbikarbonat som natriumbikarbonat i blanding med hydrogenperoksyd, mens sure midler f.eks. danner mineralsyrer som svovelsyre eller polyfosforsyre, videre laverealkan- eller halogenlaverealkan-karboksylsyre med inntil 4 karbonatomer, f.eks. maur- eller eddiksyre, respektivt triklor- eller trifluoreddiksyre i blanding med mineralsyre, f.eks. konsentrert svovelsyre. Sure midler er videre Lewis-syrer, f.eks. bortrifluorid som kan foreligge som oppløsning i en laverealkan-karboksylsyre av den ovennevnte type som eddiksyre, men også som definert forbindelse f.eks. med formel $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$. Eventuelt setter man til reaksjonsblandingen dessuten et ytterligere oppløsningsmiddel, f.eks. et slikt av aromatisk karakter som f.eks. klorbenzen. Reaksjonstemperaturen ligger mellom -5 til +150°C, fortrinnsvis 0-40°C.

- Fremgangsmåtevariant c) består i at man for fremstilling av mellomprodukter med formel V reduserer 10-nitrogruppen i forbindelsen med formel II, isolerer det dannede 5-cyano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin med formel VI i ren form, hydrolyserer dette til 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin med formel V, og isolerer det til ren form. Denne fremgangsmåtevariant er karakterisert ved at man reduserer nitrogruppen i forbindelsen med formel II til den til formel VI svarende 10-isonitrosoforbindelse, f.eks. som angitt

- ved hjelp av zinkstøv i en syre, f.eks. en laverealkan-
karboksylsyre av den angitte type, som eddiksyre, eventuelt
i nærvær av et inert oppløsningsmiddel, som en laverealkanol
av den angitte type, f.eks. etanol, eller ved hjelp av hydro-
5 gen i nærvær av en hydrogeneringskatalysator som en edel-
metallkatalysator som f.eks. en palladium-på-kull-katalysa-
tor i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. et slikt av aroma-
tisk karakter, f.eks. pyridin, og isolerer det dannede
5-cyano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin
10 med formel VI i ren form. Denne fåes i godt utbytte og
fortrinnsvis renhet. Forbindelsen er ny og ikke omtalt i
litteraturen. Forbindelsene med formel VI omdannes deretter
ved hjelp av hydrolyse til forbindelsen med formel V, idet
man hydrolyserer spesielt ved hjelp av sure midler, f.eks.
15 som angitt, som en syre, f.eks. mineralsyre, f.eks. salt-
syre eller svovelsyre eller en laverealkan- eller halogen-
lavere-alkankarboksylsyre, f.eks. eddiksyre eller trifluor-
eddiksyre i nærvær av vann. Eventuelt setter man til
reaksjonsblandingen dessuten et ekstra oppløsningsmiddel,
20 f.eks. et slikt av aromatisk karakter som f.eks. en even-
tuelt med laverealkyl med inntil 4 karbonatomer som f.eks.
metyl eller med halogen som klor, substituert benzen,
som benzen, toluen eller klorbenzen eller en laverealkan-
karboksylsyre, f.eks. av de nevnte typer som f.eks.
25 eddiksyre eller en laverealkanol med inntil 4 karbonatomer,
f.eks. etanol, eller man anvender blandinger av slike
oppløsningsmidler. Fra reaksjonsblandingen isoleres
forbindelsen med formel V i ren form som deretter som
angitt ovenfor, omdannes i sluttproduktet med formel III.
30 Oppfinnelsen skal forklares nærmere ved
hjelp av noen eksempler, hvor temperaturene er angitt
i °C.

154725

12

Eksempel 1

6,0 g (0,027 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin
oppløses i en blanding av 80 ml acetanhydrid og 20 ml eddiksyre.
5 Man oppvarmer til 50° og tilsetter dråpevis i løpet av en og en
halv time oppløsningen av 5,6 g (0,08 mol) natriumnitrit i 10
ml vann, i det man ikke lar temperaturen stiger over 55°.
Man holder denne i to timer ved 50° og avdestillerer deretter
oppløsningsmiddelet ved redusert trykk og en badtemperatur på
10 50°. Residiet digereres to ganger med hver gang 100 ml isvann
og opptas i 80 ml etanol. Etter flere timers henstand ved 0°
frasuges de utfelte gule krystaller og vaskes med litt etanol.
Det dannede 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin smelter ved
175-176° under spaltning. Utbytte 5,2 g, 72% av det teoretiske.
15 De analytiske og spektroskopiske data er i over-
enstemmelse med den antatte struktur.

Eksempel 2

6,5 g (0,03 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin
20 oppløses i blandingen av 100 ml eddiksyre og 100 ml acetanhyd-
rid. Man oppvarmer til 40° og tilsetter i løpet av 45 minutter
6,2 g (0,09 mol) natriumnitrit, i det man fører en langsom luft-
strøm gjennom oppløsningen. Temperaturen øker uten videre opp-
varming til 55° og holdes etter avslutning av nitrittilsetningen
25 ennu en time ved 55°. Man avdestillerer oppløsningsmiddelet i
vakum ved en badtemperatur på 50°, opptar residiet i 300 ml
toluen, ryster for å fjerne uorganiske bestanddeler flere ganger
med vann og avdestillerer toluen i vakum inntil 40 ml. Det ut-
felte gule produkt suges fra og vaskes med litt toluen, det
30 er identisk med 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin i følge
eksempel 1.
Utbytte 6,1 g, 77,5 % av det teoretiske.

Eksempel 3

19,6 g (0,09 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin omsettes som angitt i eksempel 2 i 300 ml eddiksyre og 300 ml acetanhydrid med 18,6 g (0,27 mol) natriumnitrit. Den etter
5 avdampningen av oppløsningsmiddelet tilbakeblevne rødgule sirup gjennomrøres med 300 ml vann til fullstendig fastgjøring. Man frasuger, vasker med vann til nøytral reaksjon av filtratet og tørker i vakum.

Et tilsvarende råprodukt fåes når ovennevnte om-
10 setting gjennomføres ved en temperatur på 80-85°.

Det dannede råprodukt er egnet for videre omsetting og kan imidlertid også renses som følger:

1. 23,7 g råprodukt omkrystalliseres fra isopropanol og gir et gult krystallinsk materiale som er identisk med 5-cyano-
15 10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin i følge eksempel 1. Utbytte 18,0 g, 76,2 % av det teoretiske.
2. Et med hensyn til utbytte og kvalitet likt sluttprodukt fåes ved digererer av råproduktet med eddiksyre.

20 Eksempel 4

I en kolbe frembringer man ved langsom tildrypning av 20%-ig svovelsyre til en konsentrert vanndig oppløsning av 40,0 g (0,58 mol) natriumnitrit nitrøse gasser (N_2O_3), hvor igjennom det innføres en langsom luftstrøm i den til 55° opp-
25 varmede oppløsning av 10,9 g (0,05 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin i 100 ml toluol. Den tilførte luftoksygen holdes der- ved så lite at det ikke kan danne seg noen eksplosjonsfarlige toluen-damp-oksygen-blandinger. Man fortsetter innføringen inntil fullstendig omsetting av utgangsmaterialet (DC-kontroll)
30 fordriver det N_2O_3 -overskuddet gjennom en livlig nitrogenstrøm og avdamper toluen under nedsatt trykk ved en temperatur på 40°. Den gjenblivne røde sirup opptas i 100 ml isopropanol. Etter flere timers henstand ved 5° frasuges krystalliset og vaskes med litt isopropanol. Det dannede 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz-
35 [b,f]azepin er identisk med produktet i følge eksempel 1. utbytte 9,4 g, 71,7 % av det teoretiske.

154725

14

Eksempel 5

Analogt eksempel 4 frembringer man i en kolbe av 55,0 g (0,8 mol) natriumnitrit nitrøse gasser og driver dette ved hjelp av en langsom luftstrøm i den på 50° oppvarmede oppløsning av 10,9 g (0,05 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin i 110 ml eddiksyre og 110 ml ecetanhydrid. Etter 3 timer er omsetningen avsluttet, deretter avdestilleres oppløsningsmiddelet under vakum ved en badtemperatur på 50°, residiet opptas i 50 ml isopropanol og det utkrystalliserte material frasuges etter flere timers henstand ved 20°. Man får 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin som er identisk med det i følge eksempel 1 dannede produkt.

Utbytte 9,5 g, 72,5 % av det teoretiske.

15

Eksempel 6

Analogt den i eksempel 4 omtalte arbeidsmåte frembringer man i en kolbe fra 30,0 g (0,43 mol) natriumnitrit nitrøse gasser og driver disse ved hjelp av langsom luftstrøm inn i den ved 55° oppvarmede oppløsning av 10,9 g (0,05 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin i 110 ml acetanhydrid. Etter avsluttet omsetting (DC-kontroll) inndampes reaksjonsblandingen under vakum ved en badtemperatur på 50° og residiet opptas i 20 ml eddiksyre. Man lar det stå i 2 timer ved 20°, frafiltrer krystalliset og vasker med litt eddiksyre. Man får 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk med det i følge eksempel 1 dannede produkt.

Utbytte 9,1 g, 69,4 % av det teoretiske.

30 Eksempel 7

10,0 g (0,046 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin oppløses i 100 ml toluen ved 55°. Man leder inn i oppløsningen fra en trykkflaske under omrøring langsomt 5,0 g (0,054 mol) N₂O₄ i det temperaturen stiger til 60°, holder deretter reaksjonsblandingen ved denne temperatur inntil alt utgangsmaterialet er omsatt (DC-kontroll), avkjøler deretter til 20° og tørker toluen-

fasen over natriumsulfat. Etter inndampning i vakum får man en rød olje som opptas i 50 ml isopropanol. Etter flere timers henstand ved 20° frasuges krystallene og vaskes med litt isopropanol. Det dannede 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin er identisk med det i følge eksempel 1 dannede produkt. Utbytte 6,7 g, 56 % av det teoretiske.

Eksempel 8

10 Man oppløser 43,6 g (0,2 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin i 250 ml eddiksyre ved 55° og fører inn i oppløsningen fra en trykkflaske under omrøring i løpet av 2½ time N₂O₄, i det temperaturen holdes ved 55° ved avkjøling av og til. Reaksjonsavslutningen sees på en grønnfarge av oppløsningen (N₂O₄ 15 overskudd) samt ved hjelp av DC-kontroll. Man lar avkjøle, etteromrøre flere timer ved værelsestemperatur og frafiltrerer deretter den dannede utfelling som vaskes med litt eddiksyre. Ved inndampning av filtratet og opptagning med acetonitril får man et annet krystallisat av 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]- 20 azepin som er identisk med det i følge eksempel 1 dannede produkt. Totalutbytte 19,5 g, 37 % av det teoretiske.

Eksempel 9

25 43,6 g (0,2 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin oppløses i 250 ml eddiksyre ved 55°. Dertil drypper man til begynnende uklarhet 60 ml vann og innfører deretter fra en trykkflaske langsomt N₂O₄ inntil i DC ikke mer er påvisbart utgangsmateriale. Man avkjøler til 5° og omrører 2 timer ved 3 denne temperatur, frafiltrerer deretter krystallisatet og vasker med 80%-ig eddiksyre. Man får 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin som er identisk med det i følge eksempel 1 dannede produkt. Utbytte 42,1 g, 80 % av det teoretiske.

154725

16

Eksempel 10

43,6 g (0,2 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin
oppløses i 175 ml eddiksyre ved 55°. Inn i oppløsningen leder
man ved denne temperatur N₂O₄ fra en trykkflaske så lenge inn-
5 til alt utgangsmaterialet er omsatt (DC-kontroll) og produktet
faller ut. Man tilsetter deretter porsjonsvis under avkjøling
av og til 16,4 g (0,2 mol) natriumacetat og holder temperaturen
ved 50-55°. Deretter omrøres 3 timer ved værelsestemperatur,
filtreres, og krystallisatet ettervaskes med eddiksyre og vann.
10 Man får 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk
med det i følge eksempel 1 dannede produkt.
Utbytte 36,1 g, 68,6 % av det teoretiske.

Eksempel 11

15 21,8 g (0,1 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin
oppløses i 110 ml acetanhydrid ved 55°. Inn i denne oppløs-
ning fører man fra en trykkflaske 10,0 g (0,1 mol) N₂O₄ så
langsomt at det ikke unnviker noen mørkebrune gasser og holder
temperaturen ved 55° ved avkjøling av og til. Etter reaksjon-
20 ens avslutning gjennomføres i en time en kraftig nitrogenstrøm,
deretter avkjøles til -20° og holdes 2 timer ved denne tempe-
ratur. Deretter frasuger man det gule krystallisat og etter-
vasker med litt acetonitril, hvorefter man får 5-cyano-10-nitro-
5H-dibenz[b,f]azepin som er identisk med det i følge eksempel 1
25 dannede produkt. Filtratet inndampes i vakum ved en badtempe-
ratur på 50° til en rød olje. Man opptar med 10 ml acetonitril,
lar det stå i 2 timer ved 5° og frasuger annen krystallisasjon.
Totalutbytte 19,5 g, 74,1 % av det teoretiske.

30 Eksempel 12

21,8 g (0,1 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin
oppløses i 140 ml acetanhydrid ved 50°. I denne oppløsning
fører man fra en trykkflaske under omrøring langsomt 12,0 g
(0,13 mol) N₂O₄, i det man holder temperaturen ved avkjøling
35 mellom 50° og 55°. Man lar etterreagere 1 time, gjennomfører
deretter en kraftig nitrogenstrøm og tilsetter langsomt 60 ml
vann, i det temperaturen ved avkjøling holdes ved 50° til 55°.
Deretter avkjøles til 5°, krystalliseres 1 time og frafiltreres.

Man får 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk med det i følge eksempel 1 dannede produkt. Filtratet inndampes i vakum og gir etter opptak av residiet i 40 ml 80%-ig eddiksyre en annet krystallisat.

5 Totalutbytte 21,5 g, 81,7% av det teoretiske.

Eksempel 13

43,6g(0,2 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin oppløses i 430 ml acetanhydrid. Inn i denne oppløsning fører man under omrøring og avkjøling av og til fra en trykkflaske 19,0 g (0,206 mol) N_2O_4 så langsomt at temperaturen ikke øker over 25°. Etter omsetningen farger oppløsningen seg grønn og produktet faller ut krystallinsk. Man omrører en time under isavkjøling og gjennomføring av en kraftig nitrogenstrøm, frafiltrerer deretter og vasker med litt eddiksyreetyler. Man får 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin som er identisk med det i følge eksempel 1 dannede produkt. Fra filtratet får man etter inndampning i vakum og opptak med eddiksyreetyler en annet krystallisat.

20 Totalutbytte 42,3 g, 80,4 % av det teoretiske.

Eksempel 14

35,0 g (0,16 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin suspenderes i 160 ml acetanhydrid ved 20°. Hertil lar man under omrøring langsomt i løpet av 5 timer tildryppe oppløsningen av 14,7 g (0,16 mol) N_2O_4 i 160 ml acetanhydrid i det temperaturen holdes mellom 20 og 25°. Etter fullstendig omsetting av utgangsmaterialet (DC-kontroll) avkjøler man under gjennomføring av en kraftig nitrogenstrøm i 1 time ved 0-5° og frasuger det krystallinske produkt. Man får 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk med det i følge eksempel 1 dannede produkt.

Fra filtratet får man etter inndampning i vakum på 50 ml et annet krystallisat.

35 Totalutbytte 34,6 g, 80 % av det teoretiske.

Eksempel 15

43,6 g (0,2 mol) 5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin

oppløses i 175 ml eddiksyreanhydrid ved 50°. I løpet av 2 timer innfører man i denne oppløsning fra en trykkflaske så meget N₂O₄ at utgangsmaterialet omsettes fullstendig og det sees et lett overskudd N₂O₄ i avgassen. Man lar produktet utkrystallisere ved 50° og tilsetter deretter porsjonsvis 16,5 g (0,2 mol) natrium-acetat. Etter avslutning av varmetvikling omrører man ennu i 30 minutter ved 50°. Deretter flere timer ved værelses-temperatur. Etter filtrering og vasking av krystalliset med eddiksyre og vann får man 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin som er identisk med det i følge eksempel 1 dannede produkt. Ved opparbeidelse av moderluten kan det fåes ytterligere 3 g av forbindelsen. Totalutbytte 44,1 g, 83,8 % av det teoretiske.

15 Eksempel 16

Til en oppløsning av 2,0 g 5-cyano-5H-dibenz[b,f]-azepin i 20 ml eddiksyreanhydrid drypper man ved 20° under omrøring 5 ml konsentrert salpetersyre (ca. 64%-ig) i det det forløper en eksoterm reaksjon under farge-endring mot dypgul. Man lar det etterreagere i 1 time ved 20°, tildrypper deretter ved 50° 40 ml vann og opptar den utfelte seige masse i eddiksyre-etylster. Det etter vasking og inndamping av den organiske fase gjenblevne residiet gir med acetonitril ved lengere henstand 0,6 g gule krystaller som etter liquid-kromatografisk kontroll inneholder 78 % 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin.

Eksempel 17

En suspensjon av 26,3 g (0,1 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin i 100 ml eddiksyre blandes ved værelsestemperatur med 50 ml av en oppløsning av 15 vekt-% BF₃ i eddiksyre (= 0,11 mol). Herved øker temperaturen langsomt til 34° under fullstendig oppløsning av utgangsmaterialet. Man tilsetter ved 30° i løpet av 5 minutter 30 ml vann, hvilket fører til en ny temperaturøkning til 37°. Ved denne temperatur innføres i løpet av 20 minutter porsjonsvis 40 g jernpulver i det man holder temperaturen ved 65-70° ved avkjøling av og til. Etter avslutning av den eksoterme reaksjon omrøres ennu i 15 minutter og deretter frafiltreres uorganisk materiale som etter-

vaskes tre ganger med litt eddiksyre. Det samlede filtrat dryppes under omrøring til 1½ liter vann, den dannede utfelling frafiltreres etter 2 timers omrøring og vaskes nøytral med vann. Etter tørkning ved 60° i vakum får man 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, som på grunn av IR-spektrum er identisk med det autentiske material. Utbytte 23,0 g, 91,2 % av det teoretiske.

Eksempel 18

10 Til en suspensjon av 26,3 g (0,1 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin i blandingen av 260 ml klorbenzen og 130 ml eddiksyre setter man raskt 50 ml av en oppløsning av 15 vekt-% BF₃ i eddiksyre og får under oppvarming (svak) en klar gul oppløsning. Man omrører reaksjonsblandingen i 10 minutter og tilsetter deretter 40 g jernpulver i små porsjoner. Under god omrøring tildryppes 100 ml vann i løpet av 30 minutter i det temperaturen øker til 65°. Man holder ved ytre oppvarming temperaturen i to timer ved 60-65°, frafiltrerer uorganiske del og ettervasker med klorbenzen og eddiksyre. Etter adskil-
20 lelse av klorbenzenfasen vaskes denne med vann til begynnende krystallisasjon av produktet. Man inndamper i vakum og opptar residiet med 100 ml metanol. Etter frasugning og vasking med litt metanol får man 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, som på grunn av IR-spektrum er identisk med det
25 autentiske material. Utbytte 21,4 g, 85 % av det teoretiske.

Eksempel 19

30 Til en suspensjon av 26,3 g (0,1 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin i 200 ml eddiksyre lar man det hurtig strøomme til 50 ml av en oppløsning av 15 vekt-% BF₃ i eddiksyre. Man omrører 45 minutter til fullstendig oppløsning og avslutning av den svakt eksotermiske reaksjon. Ved 30° tilsettes deretter 40 g jernpulver og 100 ml vann tildryppes lang-
35 samt i løpet av 30 minutter i det temperaturen øker til 65°. Man omrører 15 timer ved værelsestemperatur og oppvarmer igjen til 60°, frafiltrerer uoppløst, og ettervasker 3 ganger med eddiksyre. Filtratet inndampes i vakum til et volum på ca. 100

154725

20

ml og blandes dråpevis med 400 ml vann. Man omrører blandingen
ennu i to timer, frafiltrerer og vasker filterkaken nøytral
med vann. Etter tørkning ved 50° i vakum får man 23,8 g (94,4
% av det teoretiske) råprodukt som omkrystalliseres fra 200 ml
5 eddiksyre/vann (8:2). Man får ren 5-karbamyl-10-oxo-10,11-
dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, som på grunn av IR-spektrum er
identisk med det autentiske material.
Utbytte 19,7 g, 78 % av det teoretiske.

10 Eksempel 20

31,5 g (0,12 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz-
[b,f]azepin suspenderes i 340 ml klorbenzen og blandes hurtig
med 98 ml av en oppløsning av 10 vekt-% BF₃ i eddiksyre. Under
oppvarming til 30° inntreer oppløsning, kort derpå begynner BF₃-
15 adduktet av 5-karbamyl-10-nitro-5H-dibenz b,f azepinet å falle
ut. Man lar krystallisere i to timer i isbad, frasuger og et-
tervasker med bensin. Det tørre mellomprodukt oppløses i bland-
ingen av 200 ml eddiksyre og 35 ml vann. Man tilsetter i løpet
av 30 minutter porsjonsvis 50 g jernpulver og holder ved av-
20 kjøling temperaturen ved ca. 60°. Man omrører ennå 1 time ved
50°, filtrerer og vasker med eddiksyre. Filtratet inndampes i
vakum og residiet opptas med 500 ml vann. Det utfelte produkt
suges fra, vaskes nøytralt med vann og tørkes under vakum ved
50°. Man får 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]
25 azepin som på grunn av IR-spektrum er identisk med autentisk
material.
Utbytte 26,0 g, 86 % av det teoretiske.

Eksempel 21

30 Til en suspensjon av 4,0 g (0,015 mol) 5-cyano-
10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin i 40 ml eddiksyre setter man
dråpevis 2 ml konsentrert svovelsyre og omrører videre 15 timer
ved værelsestemperatur. Den klare oppløsning blandes etter
hvert med 100 ml vann, det utfelte material opptas i kloroform,
35 kloroformsjiktet vaskes med vann og fordampes til tørrhet.
Etter residiets omkrystallisering fra isopropanol får man ren
5-karbamyl-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, smeltepunkt 208-212°.
Utbytte 2,2g, 52,4 % av det teoretiske. De analytiske og spek-

troskopiske data står i overensstemmelse med den angitte struktur.

Eksempel 22

- 5 10 g (0,038 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]-azepin oppvarmes i 100 ml 98%-ig maursyre i 5 timer ved 90-100°. Man lar avkjøle til værelsestemperatur og tilsetter deretter til begynnende uklarhet 90 ml vann, lar det krystallisere 15 timer, filtrerer, vasker krystallene med vann og tørker under 10 vakum ved 40°. Man får 5-karbamyl-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin som er identisk med det i følge eksempel 21 dannede produkt. Utbytte 9,1 g, 85 % av det teoretiske.

Eksempel 23

- 15 Til en suspensjon av 13,1 g (0,05 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin i 130 ml klorbenzen lar man under omrøring hurtig renne inn 25 ml av en oppløsning av 15 vekt-% BF₃ i eddiksyre og får en klar brunaktig oppløsning hvis temperatur øker til 35°. Den etter noen minutter begynnende krys- 20 tallisering fullstendiggjøres ved 1 times omrøring i isbad. Man frasuger, vasker med klorbenzen og tørker i vakum ved 40°, hvorefter man får 19,2 g 5-karbamyl-10-nitro-5H-dibenz[b,f]-azepin som BF₃-addukt. Til frigjøring av sluttproduktet oppslemmes BF₃-adduktet i 150 ml vann, omrøres 15 timer, frasuges 25 og vaskes nøytralt med vann. Etter tørkning får man 5-karbamyl-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk med det i følge eksempel 21 dannede produkt. Utbytte 13,5 g, 95,7 % av det teoretiske.

30 Eksempel 24

- Til en suspensjon av 26,3 g (0,1 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin i 40 ml eddiksyre lar man 50 ml av en oppløsning av 15 vekt-% BF₃ i eddiksyre og omrører inntil det under selvoppvarming til 40° er foregått fullstendig opp- 35 løsnings. Man tildrypper deretter 10 ml vann i løpet av 10 minutter i det oppløsningen oppvarmer seg til 50°, og holdes 10 minutter ved denne temperatur og tildrypper deretter ytterligere 300 ml vann langsomt. Den dannede krystallsuspensjon omrøres

154725

22

1 time ved værelsestemperatur, frasuges og vaskes nøytral med vann. Etter tørkning ved 60° i vakum får man 5-karbamyl-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin som er identisk med det i følge eksempel 21 dannede produkt.

5 Utbytte 27,4 g, 97,5 % av det teoretiske.

Eksempel 25

10,0 g (0,035 mol) 5-karbamyl-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin oppløses i en blanding av 100 ml eddiksyre og 50 ml konsentrert saltsyre og hydrogeneres etter tilsetning av 1,0 g palladiumkull (5%) ved værelsestemperatur og normalt trykk. Etter opptak av 1.700 ml (109 % av det teoretiske) hydrogen avbrytes hydrogeneringen, katalysatoren frafiltreres og filtratet inndampes i vakum til ca 1/4 av volumet. Etter tilsetning av 400 ml vann lar man det krystallisere noen timer ved 5°, frasuger og vasker nøytralt med vann, hvorefter man får 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, som på grunn av IR-spektrum er identisk med autentisk material.

Utbytte 7,0 g, 78,6 % av det teoretiske.

20 Et tilsvarende resultat fåes under anvendelse av platinkull (5%) som katalysator.

Eksempel 26

7,0 g (0,025 mol) 5-karbamyl-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin oppløses i blandingen av 100 ml eddiksyre og 50 ml konsentrert saltsyre. Under omrøring tilsetter man ved en temperatur på 30-40° 12 g jernpulver i løpet av 15 minutter, omrører ennu en time ved 40°, frafiltrerer varmt fra uoppløst og vasker tre ganger med eddiksyre. Filtratet inndampes fullstendig i vakum, residiet opptas med 100 ml vann og omrøres flere timer. Man frafiltrerer, vasker nøytralt med vann og tørker i vakum ved 60°. Man får 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, som på grunn av IR-spektrum er identisk med autentisk material.

35 Utbytte 5,5 g, 88,6 % av det teoretiske.

Eksempel 27

7,9 g (0,03 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]-

azepin suspenderes i 150 ml etanol og blandes med 50 ml konsentrert saltsyre. Ved en temperatur på 40° tilsetter man i løpet av 15 minutter 15 g jernpulver under livlig omrøring i det temperaturen øker til 55°. Man lar etteromrøre i en time ved 55°,
5 frafiltrerer varmt fra uoppløst materiale og vasker tre ganger med hver gang 25 ml etanol. Filtratet inndampes til et volum på 80 ml og blandes under omrøring langsomt med 400 ml isvann. Man frafiltrerer den gråhvite utfelling, vasker med vann nøytralt og tørker i vakum ved 80°. Man får 5-cyano-10-oxo-10,11-
10 dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, som etter gjenoppløsning fra etanol smelter ved 154-156°.

Utbytte 4,8 g, 68,4 % av det teoretiske.

De analytiske og spektroskopiske data er i overensstemmelse med den omtalte struktur.

15

Eksempel 28

52,6 g (0,2 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]-
azepin suspenderes i blandingen av 400 ml toluen og 200 ml etanol. Ved tilsetning av 130 ml saltsyre (konsentrert) går materi-
20 alet i oppløsning under svak oppvarming. Man oppvarmer til 40° og tilsetter deretter i løpet av 10 minutter en oppløsning av 113 g (0,5 mol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ i 90 ml konsentrert saltsyre. Temperaturen øker til 55° og holdes deretter ennå i 20 minutter ved 55°. Man lar avkjøle, adskiller den organiske fase og ekstra-
25 herer den vandige fase flere ganger med toluen. De forenede toluen-ekstrakter nøytralvaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes i vakum. Det gjenblevne råprodukt oppslemmes med 100 ml isopropanol, frasuges og vaskes kaldt med litt isopropanol. Man får 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz-
30 [b,f]azepin som er identisk med det i følge eksempel 27 dannede produkt.

Utbytte 29,0 g, 62 % av det teoretiske.

Eksempel 29

35 5,0 g (0,02 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]-
azepin oppløses ved 60° i blandingen av 80 ml etanol og 80 ml eddiksyre. Man tilsetter under omrøring i løpet av 10 minutter 10 g sinkstøv porsjonsvis i det temperaturen øker til 80°. Et-

154725

24

ter avslutning av reaksjonen tilsettes ved værelsestemperatur 40 ml konsentrert saltsyre. Man omrører reaksjonsblandingen i 5 timer, frafiltrerer uoppløst, inndamper filtratet til tørrhet og opptar residiet med 50 ml vann. Etter flere gangers omkrys-
5 tallisering av det utfelte fåprodukt får man ren 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin som er identisk med det i følge eksempel 27 dannede produkt.
Utbytte 2,3 g, 50 % av det teoretiske.

10 Eksempel 30

26,3 g (0,1 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]-azepin suspenderes i blandingen av 150 ml eddiksyre og 100 ml konsentrert saltsyre. Ved 30° tilsetter man under omrøring porsjonsvis 40 g jernpulver i løpet av 30 minutter og holder
15 ved avkjøling temperaturen ved 60°. Man omrører ytterligere 30 minutter ved 50-60°, frafiltrerer uoppløst og ettervasker med eddiksyre. Filtratet blandes med det dobbelte volum vann og ekstraheres tre ganger med hver gang 100 ml metylenklorid. De forenede organiske faser vaskes med vann, tørkes over natrium-
20 sulfat og inndampes. Det krystallinske residiet oppslemmes i 100 ml isopropanol og frasuges. Det således dannede 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin er identisk med det i følge eksempel 27 dannede produkt.
Utbytte 21,8 g, 93,2 % av det teoretiske.

25

Eksempel 31

5,2 g (0,02 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]-azepin suspenderes i en blanding av 100 ml klorbenzen og 50 ml etanol. Ved etterfølgende tilsetning av 50 ml konsentrert salt-
30 syre oppvarmer blandingen seg til 35°. Man tilsetter ved denne temperatur under livlig omrøring 20 g jernpulver i løpet av 5 minutter porsjonsvis i det reaksjonsblandingen i løpet av få minutter oppvarmer seg til 60°. Man lar det deretter etteromrøre i 3 timer, og avkjøler i løpet av denne tid til 25°, fra-
35 filtrerer jernslam og ettervasker flere ganger med etanol og vann. Den organiske fase av filtratet gir etter utvasking med vann, tørkning og inndampning et krystallinsk råprodukt som omkrystalliseres fra isopropanol. Det således dannede 5-cyano-10-

oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin er identisk med det i følge eksempel 27 dannede produkt.

Utbytte 3,8 g, 81 % av det teoretiske.

I en med toluen i stedet for klorbenzen som oppløsningsmiddel
5 analog gjennomført reaksjonsblanding gir 84% utbytte av nevnte sluttprodukt.

Eksempel 32

26,3 g (0,1 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]-
10 azepin suspenderes sammen med 40 g jernpulver i blandingen av 250 ml toluen og 125 ml etanol. Man lar 100 ml konsentrert saltsyre dryppe til under intens omrøring i løpet av 75 minutter i det temperaturen øker til 60°. Etter 10 timers røring ved værelsestemperatur opparbeides reaksjonsblandingen analogt eks-
15 empel 31, hvoretter man får 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk med det i følge eksempel 27 oppnådde produkt.

Utbytte 19,8 g, 84,6 % av det teoretiske.

20 Eksempel 33

Man oppløser under isavkjøling 2,0 g (0,0085 mol) 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin i 10 ml konsentrert svovelsyre, lar det stå i 30 minutter ved 0-5° og inn-
drypper oppløsningen deretter i 200 ml isvann. Den flokkete
25 utfelling suges fra og nøytralvaskes med vann, tørkes og omkrystalliseres fra isopropanol. Man får 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, som på grunn av IR-spektrum er identisk med det autentiske material.

Utbytte 1,4 g, 65 % av det teoretiske.

30

Eksempel 34

En blanding av 1,0 g (0,0043 mol) 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, 8 ml eddiksyre og 2 ml konsentrert svovelsyre omrøres 48 timer til fullstendig oppløsning.
35 Den dannede oppløsning drypper man under omrøring i 100 ml isvann, frafiltrerer den flokkete utfelling, vasker nøytralt med vann og tørker ved 50° i vakum, hvoretter man får 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin som på grunn av IR-

154725

26

spektrum er identisk med det autentiske material.
Utbytte 0,9 g, 84% av det teoretiske.

Eksempel 35

- 5 Oppløsningen av 2,0 g (0,0085 mol) 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin i 20 ml 98%-ig maursyre oppvarmes 8 timer i et bad av 110-120°. Deretter innfører man oppløsningen i 100 ml isvann, filtrerer, vasker med vann nøytralt, og tørker ved 50° i vakum. Det dannede 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin er på grunn av IR-spektrum identisk med autentisk material.
10 Utbytte 1,8 g, 84% av det teoretiske.

Eksempel 36

- 15 1,0 g (0,0043 mol) 5-cyano-10(11)-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin utrives med 20 g polyfosforsyre og hensettes til fullstendig oppløsning flere dager ved værelses-temperatur. Man blander deretter med overskytende vann i små porsjoner, frasuger den gulhvite utfelling og nøytralvasker
20 med vann. Etter omkrystallisering fra klorbenzen får man 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, som på grunn av IR-spektrum er identisk med det autentiske material.
Utbytte 0,75 g, 70% av det teoretiske.

25 Eksempel 37

- Til en suspensjon av 1,0 g (0,0043 mol) 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin i 20 ml metanol setter man under omrøring ved værelsestemperatur til 5,0 ml H₂O₂ (30%-ig) og tilsetter etter 30 minutter 5,0 g natriumhydrogenkarbonat.
30 Etter tre timers omrøring frafiltreres det uoppløste, og vaskes en gang med metanol samt flere ganger med vann, hvorefter man får 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin som på grunn av IR-spektrum er identisk med autentisk material.
Utbytte 0,6 g, 55% av det teoretiske.

35

Eksempel 38

I en suspensjon av 3,0 g (0,013 mol) 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin i blandingen av 30 ml

eddiksyre og 3 ml vann innfører man under omrøring BF_3 -gass så lenge inntil den sterkt eksotermiske reaksjon stopper, og holder ved ytre avkjøling temperaturen på 50° . Man lar avkjøle og til-
5 ml vann, filtrerer fra den fargeløse utfelling, vasker filter-
residiet med vann nøytralt og omkrystalliserer fra acetonitril.
Det dannede 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin er på grunn av IR-spektrum identisk med autentisk material.
Utbytte 2,3 g, 71% av det teoretiske.

10

Eksempel 39

2,0 g (0,0085 mol) 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-
5H-dibenz[b,f]azepin innføres porsjonsvis under omrøring i 40 ml
av en oppløsning av 10 vekt-% BF_3 i eddiksyre, hvorefter man i
15 løpet av 15 minutter ved 20° får en klar oppløsning. Etter 3
timers henstand tilsettes under isavkjøling 100 ml vann og opp-
løsningen innstilles ved tilsetning av natriumhydroksydoppløs-
ning på pH 6. Det utfelte rå 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-
5H-dibenz[b,f]azepin suges fra, vaskes med vann og tørkes. På
20 grunn av IR-spektrum er identisk med autentisk material.
Utbytte 1,6 g, 74,8 % av det teoretiske.

Eksempel 40

Til en suspensjon av 11,7 g (0,05 mol) 5-cyano-
25 10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin i 60 ml eddiksyre til-
setter man 10,3 g (0,055 mol) av komplekset $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ og lar
temperaturen uten videre avkjøling øke til 35° hvorved utgangs-
materialet oppløser seg langsomt. Etter ca. 1 time begynner et
 BF_3 -addukt å utkrystallisere. Man omrører 4 timer ved værelses-
30 temperatur, frafiltrerer og ettervasker med eddiksyre. Mellom-
produktet oppslemmes i 100 ml vann og omrøres etter avstumpning
med natriumacetat til pH 6 i en time. Etter frasugning og vask-
ing med vann får man 9,0 g 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-
dibenz[b,f]azepin, som på grunn av IR-spektrum er identisk med
35 autentisk material. Fra mellomproduktets filtrat lar det seg
etter inndampning ved fraksjonert krystallisering fra metanol/
vann oppnå ytterligere 1,2 g av produktet.
Totalutbytte 10,2 g, 81% av det teoretiske.

154725

28

Eksempel 41

Til en suspensjon av 23,4 g (0,1 mol) 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin i 40 ml eddiksyre setter man 50 ml av en oppløsning av 15 vekt-% BF_3 i eddiksyre og omrører inntil den svake varmeutviklingen er avsluttet. Dråpvis tilsetning av 15 ml vann fører under temperaturøkning til 40-45° til en klar mørkeblå oppløsning. Man holder 15 minutter ved 40° og tilsetter deretter langsomt ytterligere 135 ml vann. Den dannede krystallinske utfelling omrøres flere timer ved værelsestemperatur, frasuges deretter og vakses nøytralt med vann. Etter tørkning ved 50° i vakum får man 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, som på grunn av IR-spektrum er identisk med autentisk material. Utbytte 24,2 g, 96,0 % av det teoretiske.

15

Eksempel 42

I en suspensjon av 23,4 g (0,1 mol) 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin i 230 ml klorbenzen har man ved værelsestemperatur under omrøring blandingen av 15,4 ml (0,11 mol) av komplekset $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ med 38 ml eddiksyre. Det oppstår under svak oppvarming en klar brunaktig oppløsning hvoretter det etter ca. 10 min. faller ut et krystallinsk BF_3 -addukt. Man holder 30 min ved 5°, frafiltrerer og ettervasker med klorbenzen. Det tørre mellomprodukt oppslemmes i 200 ml vann, omrøres 30 minutter, frasuges og vaskes deretter nøytral med vann. Etter tørkning i vakum ved 60° får man 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin som på grunn av IR-spektrum er identisk med autentisk material. Utbytte 24,1 g, 95,6 % av det teoretiske.

30

Eksempel 43

1,0 g (0,004 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin oppløses ved 60° i blandingen av 40 ml etanol og 20 ml eddiksyre og blandes under livlig omrøring i løpet av 10 minutter med 2,0 g sinkstøv. Man lar etteromrøre i 15 minutter, frafiltrerer varmt fra uoppløst og vasker med etanol og vann. Filtratet inndampes til tørrhet og opptas med 50 ml vann. Etter frasuging, vasking med vann og tørkning får man rått 5-cyano-10-

isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, som etter omkrystallisering fra etanol smelter ved 185° under spaltning. De analytiske og spektroskopiske data er i overensstemmelse med den antatte struktur.

⁵ Utbytte 0,9 g, 95% av det teoretiske.

Eksempel 44

50 g (0,19 mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin oppløses i 500 ml pyridin og hydrogeneres etter tilsetning av 10 g palladiumkull (5%) ved værelsestemperatur og normaltrykk. Etter to timer er det opptatt 7,960 ml (93% av det teoretiske) hydrogen, og hydrogeneringen stoppes. Man frafiltrerer katalysatoren, avdamper oppløsningsmiddelet i vakum og krystalliserer det gjenblivende råprodukt fra metanol/vann, hvorefter man får 5-cyano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk med det i følge eksempel 43 oppnådde produkt. Utbytte 35,6 g, 75,2 % av det teoretiske.

²⁰Eksempel 45

2,5 g (0,01 mol) 5-cyano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin suspenderes i en blanding av 25 ml toluen, 15 ml etanol og 10 ml saltsyre (konsentrert). Man omrører suspensjonen 30 minutter ved 50° , adskiller toluenfasen og inndamper i vakum til tørrhet. Det krystallinske residiet oppslemmes i 10 ml isopropanol, frasuges og vaskes to ganger med isopropanol, hvorefter man får 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, som er identisk med det i følge eksempel 27 dannede produkt. Utbytte 0,8 g, 35 % av det teoretiske.

Eksempel 46

26,3 g (mol) 5-cyano-10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin suspenderes i en blanding av 265 ml etylenglykol-monoetyleter og 75 ml konsentrert saltsyre. Man tilsetter ved 40° i løpet av 40 minutter 40 g jernpulver i småporsjoner, og holder ved ytre avkjøling temperaturen ved 40° . Man omrører videre to timer ved

154725

30

værelsestemperatur, oppvarmer deretter til 80°, i det det utfelte produkt igjen oppløser seg, og filtrerer gjennom en oppvarmet nutch som ettervaskes med etylenglykol-monoetyleter. Krystallisasjonen som starter i filtratet fullstendigkjøres
5 ved tilsetning av 200 ml vann, Etter 1 times avkjøling i isbad filtreres og ettervaskes med en blanding av etylenglykol-monoetyleter og vann i forholdet 1:1. Man får 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin, som ved sammenligning av IR-spekterene identifiseres med materialet fra eksempel 27.
10 Utbytte 19,0 g, 81,2 % av det teoretiske.

15

20

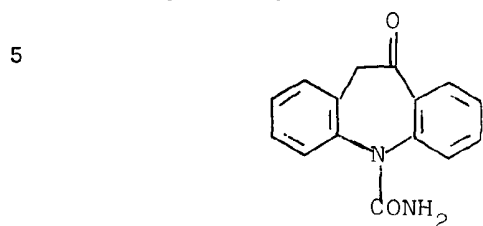
25

30

35

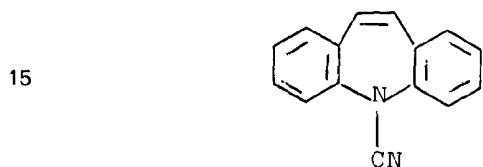
P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte til fremstilling av 5-karbamyl-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin med formelen



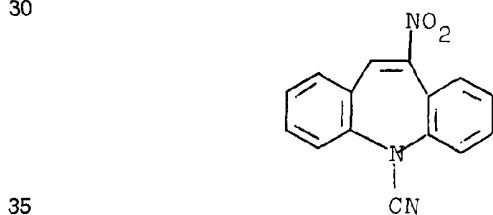
(III)

10 k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n n i t r e r e r
5-cyano-5H-dibenz[b,f]azepin av formelen



(I)

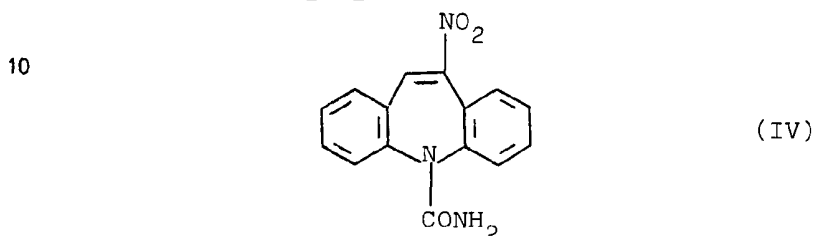
ved hjelp av dinitrogentrioksyd (N_2O_3) eventuelt i blanding
med oksygen, eller ved hjelp av dinitrogentetraoksyd
20 (N_2O_4) eller blandinger av slike forbindelser, eller ved
hjelp av salpetersyre i et oppløsningsmiddel som er stabilt
under nitreringsbetingelsene slik som laverealkan- eller
halogenlavere-alkankarbonsyrer med inntil 4 karbonatomer
eller anhydrider derav, eller blandinger av slike karbon-
25 syrer med de tilsvarende anhydridene, hvor forholdet
mellom utgangsmaterialet og oppløsningsmidlet (vekt/volum)
ligger innenfor området fra 1:3 til 1:30, ved en reaksjons-
temperatur på 0-120°C, spesielt fra 40-80°C, til 5-cyano-
10-nitro-5H-dibenz[b,f]azepin av formelen



(II)

35 den oppnådde forbindelsen

- a) hydrolyseres ved hjelp av sure midler som mineral-
syre, bortrifluorid i ekvimolar mengde eller i svakt overskudd
som oppløsning i et laverealkan- eller halogenlavere-alkan-
karbonsyre, hvorved også definerte forbindelser av bortri-
fluorid med en slik karbonsyre kan anvendes, eventuelt i
nærvær av et ytterligere inert oppløsningsmiddel, f.eks. et
oppløsningsmiddel av aromatisk karakter, til 5-karbamyl-10-
nitro-5H-dibenz[b,f]azepin av formelen

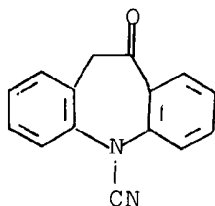


- 15 eller et i ren form isolert addisjonsprodukt av formel IV
med BF_3 hydrolyseres til forbindelse av formel IV, den
oppnådde forbindelsen reduseres ved hjelp av katalytisk
aktivert hydrogen, som hydrogen i nærvær av en hydrerings-
katalysator i et egnet oppløsningsmiddel, som en lavere-
20 alkanol med inntil 4 karbonatomer, eller ved hjelp av
nascerende hydrogen, f.eks. ved hjelp av et egnet metall
i en syre, eller ved hjelp av et kjemisk reduksjonsmiddel,
og det oppnådde reduksjonsproduktet hydrolyseres i den
samme reaksjonsblandingen til forbindelser av formel III,
25 hvorved hydrolysen av forbindelsen av formel II kan foregå
ved hjelp av suremidler, eventuelt i nærvær av et ytter-
ligere inert oppløsningsmiddel, som f.eks. et oppløsnings-
middel av aromatisk karakter, til forbindelser av formel IV,
uten å isolere denne, og den i reaksjonsblandingen oppnådde
30 forbindelsen av formel IV reduseres ved hjelp av katalytisk
aktivert hydrogen, som hydrogen i nærvær av en hydrerings-
katalysator, eller ved hjelp av nascerende hydrogen, som
jern i en syre, f.eks. en mineralsyre eller en laverealkan-
eller halogenlavere-alkankarbonsyre eller den i reaksjons-
35 blandingen tilstedeværende BF_3 -eddiksyre-vannblandingen,
og det i reaksjonsblandingen foreliggende reaksjonsproduktet
hydrolyseres, uten å isolere dette, deretter eller også

samtidig ved hjelp av et surt middel, som en vandig syre eller den i reaksjonsblandingen foreliggende BF_3 -eddiksyrevannblandingen til forbindelse av formel III, eller

b) 10-nitrogruppen i forbindelsen av formel II

- 5 reduseres ved hjelp av katalytisk aktivert hydrogen, som hydrogen i nærvær av en hydreringskatalysator, i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. et egnet metall i en syre, eller ved hjelp av et kjemisk reduksjonsmiddel, eventuelt i nærvær av ytterligere oppløsningsmidler, som en laverealkanol
- 10 med 1-4 karbonatomer, og/eller et oppløsningsmiddel av aromatisk karakter ved en reaksjonstemperatur fra $10-100^\circ\text{C}$, fortrinnsvis $30-70^\circ\text{C}$, reduksjonsproduktet hydrolyseres til 5-cyano-10-oxo-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin av formelen



(V)

- 20 hvorved man for reduksjon ved hjelp av et metall, f.eks. jern, anvender et oppløsningsmiddel som holder dannede metallsalter i oppløsning, slik som laverealkyleter av etylenglykol, cyanogruppen i den oppnådde forbindelsen
- 25 av formel V hydrolyseres deretter ved hjelp av basiske eller sure midler, eventuelt i nærvær av et ytterligere oppløsningsmiddel, f.eks. et oppløsningsmiddel av aromatisk karakter, ved en reaksjonstemperatur fra -5 til $+150^\circ\text{C}$, fortrinnsvis ved $0-40^\circ\text{C}$, til karboksamidgruppen,
- 30 eller

c) 10-nitrogruppen i forbindelsen med formel II reduseres ved hjelp av zinkstøv i en syre i nærvær av et inert oppløsningsmiddel, som en laverealkanol, eller ved hjelp av hydrogen i nærvær av en hydreringskatalysator

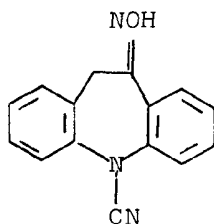
35 i et egnet oppløsningsmiddel, som et oppløsningsmiddel av aromatisk karakter, f.eks. pyridin, det oppnådde 5-cyano-10-isonitroso-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin

154725

34

av formelen

5



(VI)

hydrolyseres ved hjelp av et surt middel, som en mineralsyre
 eller en laverealkan- eller halogenlavere-alkankarbonsyre
 10 i nærvær av vann, eventuelt i nærvær av et ytterligere opp-
 løsningsmiddel, som et oppløsningsmiddel av aromatisk
 karakter, eller en laverealkankarbonsyre eller en lavere-
 alkanol med inntil 4 karbonatomer eller blandinger derav,
 til forbindelse av formel V, og denne hydrolyseres til
 15 forbindelsen av formel III.

20

25

30

35