

Walter Ried und Jörg Bräutigam¹⁾

Heterocyclische Siebenringsysteme, XVII²⁾

Diazepine aus 2.2'-Diamino-binaphthyl-(1.1') und 2.6.2'.6'-Tetraamino-4.4'-bis-methoxycarbonyl-biphenyl mit Imidsäureestern

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt am Main

(Eingegangen am 19. März 1966)

2.2'-Diamino-binaphthyl-(1.1') (1) reagiert mit aromatischen und elektronegativ substituierten aliphatischen Imidsäureestern sowie deren Hydrochloriden zu 4-substituierten 3*H*-Dinaphtho[2.1-*d*;1'.2'-*f*][1.3]diazepinen (2–5). 2.6.2'.6'-Tetraamino-4.4'-bis-methoxycarbonyl-biphenyl (7) bildet unter den gleichen Bedingungen 2.8-disubstituierte 5.11-Bis-methoxycarbonyl-1.7-dihydro-1.3-benzodiazepino[6.5.4-*def*]-1.3-benzodiazepine (9–11).

v. Niementowski³⁾ synthetisierte 6-Oxo-6.7-dihydro-dibenzo[*d.f*][1.3]diazepin aus 2.2'-Diamino-biphenyl und Harnstoff. 1932 beschrieb Sako⁴⁾ die Synthese des 5*H*-Dibenzo[*d.f*]-[1.3]diazepins. Auch 6-substituierte Dibenzo-diazepine konnte Sako aus 2-Amino-2'-acylamino-biphenyl beim Erhitzen mit Phosphortrichlorid auf 140° erhalten.

Auf ähnliche Weise erhielten Blood und Noller⁵⁾ das 6-Styrylderivat; die 6-Phenyl- sowie 6-Nitro-phenyl-Verbindungen wurden von anderen Autoren⁶⁾ dargestellt. Ried und Storbeck⁷⁾ stellten 6-substituierte Dibenzo-diazepine aus Diamino-biphenyl und Orthoestern dar. Durch den Einsatz von Imidsäureestern konnten Ried und Sinharay⁸⁾ die Synthesemöglichkeiten erweitern.

Ihre Überlegungen gründeten sich auf Arbeiten von Pinner⁹⁾ über Amidine aus Aminen und Imidsäureesterhydrochloriden; den Mechanismus der Amidinbildung untersuchten Ried und v. d. Emden¹⁰⁾ kürzlich neu. Die Synthese der Diazepine aus 2.2'-Diamino-biphenyl-(1.1') ist der der Benzimidazole¹¹⁾ aus *o*-Phenylendiamin und Imidsäureestern analog. Da 2.2'-Diamino-biphenyl nur schwach basisch ist, hängt der Reaktionserfolg von der Elektrophilie des Imidsäureesters ab. Nur bei stark elektronegativ substituierten Imidsäureestern reicht die Nucleophilie des Diamino-biphenyls aus, den Amidinringschluß zu vollziehen.

1) J. Bräutigam, Diplomarb., Univ. Frankfurt a. M. 1966.

2) XVI. Mitteil.: W. Ried und St. Piesch, Chem. Ber. **99**, 233 (1966).

3) St. v. Niementowski, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3330 (1901).

4) S. Sako, Mem. Coll. Engng., Kyushu Imp. Univ. **6**, 263 (1932), C. A. **26**, 3246 (1932).

5) E. Blood und C. R. Noller, J. org. Chemistry **22**, 873 (1957).

6) A. E. S. Fairful, D. A. Peak und T. J. Watkins, J. chem. Soc. [London] **1952**, 4700.

7) W. Ried und W. Storbeck, Chem. Ber. **95**, 459 (1952).

8) W. Ried und A. Sinharay, Chem. Ber. **97**, 1214 (1964); **98**, 3523 (1965).

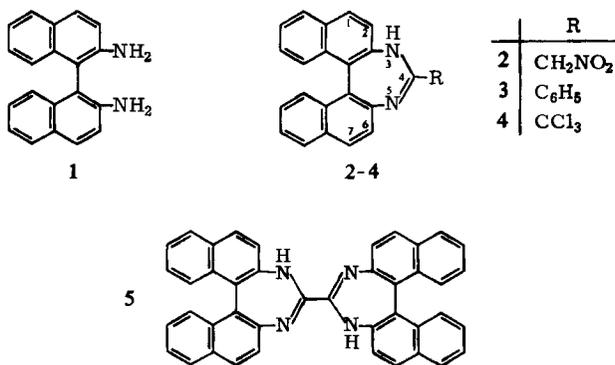
9) A. Pinner, Die Iminoäther und ihre Derivate, Verlag Oppenheim, Berlin 1892.

10) W. Ried und W. v. d. Emden, Liebigs Ann. Chem. **661**, 76 (1963).

11) F. E. King und R. M. Acheson, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1396.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wieweit das im Vergleich zu Diamino-biphenyl noch schwächer basische Diamino-binaphthyl zu Ringschlußreaktionen mit Orthoestern, Imidsäureestern und deren Hydrochloriden befähigt ist.

Die Stammverbindung der Dinaphtho-diazepine, das 3*H*-Dinaphtho[2.1-*d*;1'.2'-*f*]-[1.3]diazepin war durch Umsetzung von 2.2'-Diamino-binaphthyl-(1.1') (**1**) mit *o*-Sulfo-benzoesäure-endoanhydrid dargestellt worden¹²⁾. Wir versuchten vergebens, diese Verbindung aus **1** mit überschüssigem Orthoameisensäure-triäthylester⁷⁾ zu erhalten. Es gelang jedoch, aus **1** und den Hydrochloriden des Nitroacetimidsäure-, Benzimid-säure- sowie Trichloracetimidsäure-äthylesters 4-Nitromethyl- (**2**), 4-Phenyl- (**3**) und 4-Trichlormethyl-3*H*-dinaphtho[2.1-*d*;1'.2'-*f*][1.3]diazepin (**4**) zu synthetisieren. Das Diamin konnte auch mit freiem Oxaldiimidsäure-diäthylester zu Bi-[3*H*-dinaphtho-[2.1-*d*;1'.2'-*f*][1.3]diazepinyl-(4)] (**5**) kondensiert werden.

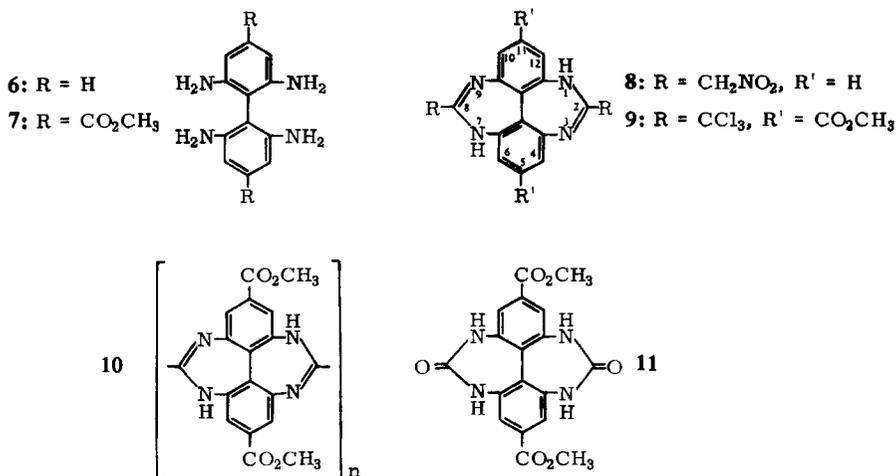


Die erhaltenen Produkte sind gelb- bis orangefarben, schwerlöslich und thermisch sehr stabil. Lediglich von Dimethylformamid und *N*-Methyl-pyrrolidon werden sie in geringem Maße gelöst, doch kann man sie daraus nicht umkristallisieren. Meistens fallen sie bei der Synthese in so hoher Reinheit an, daß die Analysenwerte befriedigend ausfallen. Molekulargewichtsbestimmungen konnten wegen der Schwerlöslichkeit nicht gemacht werden, doch lassen sich die IR-Spektren zum Konstitutionsbeweis heranziehen. Die C=N-Banden liegen zwischen 1620 und 1640/cm (*Ried* und *Sinharay*⁸⁾ geben 1635–1670/cm an), während die N–H-Banden bei 3200–3250/cm zu finden sind (l. c.⁸⁾ 3160–3370/cm).

Der Ringschluß gelang nicht mit den Hydrochloriden des Äthoxycarbonyl- und Cyanacetimidsäure-äthylesters sowie des Terephthal- und Malondiimidsäure-diäthylesters. Auch die freien Imidsäureester der beiden letztgenannten bifunktionellen Verbindungen lieferten keine Diazepine. *Ried* und *Sinharay*⁸⁾ konnten sie jedoch mit 2.2'-Diamino-biphenyl glatt zu Di-benzo-diazepinen umsetzen, so daß die geringere Basizität des Diamino-binaphthyls für den Mißerfolg verantwortlich sein dürfte.

¹²⁾ *Farbwerke Hoechst AG* (Erf. *H. Moehrke, H. Koch* und *H. v. Freyberg*), Dtsch. Bundespat. 865 305, C. A. 52, 20201 (1958).

Um zu doppelseitigen Ringschlüssen zu gelangen, setzte *Sinharay*¹³⁾ 2.6.2'.6'-Tetraamino-biphenyl (**6**)¹⁴⁾ mit Nitroacetimid säure-äthylester zu 2.8-Bis-nitromethyl-1.7-dihydro-1.3-benzodiazepino[6.5.4-def]-1.3-benzodiazepin (**8**) um. Wegen der schweren Zugänglichkeit von **6** wurde von uns das leicht erhältliche 2.6.2'.6'-Tetraamino-4.4'-bis-methoxycarbonyl-biphenyl (**7**) synthetisiert. Mit diesem gelang in drei Fällen der doppelte Ringschluß. Das Hydrochlorid des Trichloracetimid säure-äthylesters setzte sich zu 2.8-Bis-trichlormethyl-5.11-bis-methoxycarbonyl-1.7-dihydro-1.3-benzodiazepino[6.5.4-def]-1.3-benzodiazepin (**9**) und der freie Oxaldiimid säure-diäthylester zur polymeren Verbindung **10** um. Außerdem konnte durch Kondensation mit Harnstoff nach l. c.³⁾ das Dioxotetrahydro-Derivat **11** erhalten werden.



Die Estergruppen am Biphenylsystem setzen durch ihren induktiven Effekt die Nucleophilie des Aminstickstoffs so stark herab, daß keine Umsetzung mit den Hydrochloriden des Nitroacetimid säureesters, des Äthoxycarbonyl-acetimid säureesters und des Benzimid säureesters zu erreichen war. Auch der freie Terephthal- und Malondiimid säure-diäthylester sowie deren Hydrochloride reagierten nicht. Da die Imid säureester sehr empfindlich sind, konnten keine verschärften Bedingungen angewandt werden.

Die hellgelben Benzodiazepino-benzodiazepine sind thermisch sehr stabil. Obwohl in Dimethylformamid oder Dioxan löslich, kann man sie nicht umkristallisieren, sondern nur mit Methanol bzw. Äther wieder ausfällen. Eine Molekulargewichtsbestimmung von **10** weist auf ein trimeres Molekül hin. Von **10** konnten zwar keine befriedigenden Analysenwerte erhalten werden, doch lassen seine Eigenschaften und das IR-Spektrum im Vergleich mit gesicherten Diazepinen die angenommene Struktur vermuten.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie*, den *Farbwerken Hoechst AG* sowie der *Kalle AG* danken wir herzlich für die Förderung der Arbeit. Für die Aufnahme der IR-Spektren danken wir Fräulein *L. Lichten* und Frau *G. Köhler* vom Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

¹³⁾ *A. Sinharay*, Dissertat., Univ. Frankfurt a. M. 1965, S. 45.

¹⁴⁾ *H. Stetter* und *M. Schwarz*, Chem. Ber. **90**, 1349 (1957).

Beschreibung der Versuche *)

2.2'-Diamino-binaphthyl-(1.1') (**1**) wurde nach *Kuhn* und *Goldfinger*¹⁵⁾ aus β,β' -Azonaphthalin, die Imidsäureester-hydrochloride wurden nach *Pinner*⁹⁾ aus den Nitrilen dargestellt.

2.6.2'.6'-Tetraamino-4.4'-bis-methoxycarbonyl-biphenyl (**7**): 4-Chlor-3,5-dinitro-benzoesäure-methylester¹⁶⁾ wurde nach *Ullmann* und *Bielecki*¹⁷⁾ zu 2.6.2'.6'-Tetraamino-4.4'-bis-methoxycarbonyl-biphenyl kondensiert. Von diesem wurden 3 g (6.7 mMol) in 100 ccm trockenem Essigester bei 60° mit 25 g Raney-Nickel im Schüttelkolben hydriert. Innerhalb eines Tages wurde die ber. Menge *Wasserstoff* (ca. 2.0 l) aufgenommen. Nach Absaugen des Katalysators wurde **7** mit verd. Schwefelsäure extrahiert, die wäbr. Phase filtriert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Klären mit Kohle wurde die Base mit Ammoniak gefällt, abgesaugt und über KOH getrocknet. Aus Nitrobenzol fast farbloses Pulver vom Schmp. 237°, 1.1 g (53%). N—H-Absorption bei 3225/cm (KBr).

$C_{16}H_{18}N_4O_4$ (330.4) Ber. C 58.19 H 5.49 N 16.97 Gef. C 58.58 H 5.60 N 17.49

4-Nitromethyl-3H-dinaphtho[2.1-d;1'.2'-f][1.3]diazepin (**2**): 2.0 g (7 mMol) 2.2'-Diamino-binaphthyl-(1.1') (**1**) in 20 ccm 40° warmem Methanol wurden mit der äquimolaren Menge (1.2 g) Nitroacetimidsäure-äthylester-hydrochlorid in 5 ccm Methanol versetzt. Aus der dunklen Lösung fielen feine, leuchtend gelbe Nadeln aus, die nach eintägigem Stehenlassen abgesaugt, mit verd. Salzsäure, verd. Ammoniak und Methanol ausgewaschen wurden. Sie zersetzen sich bei 280°. Ausb. 1.3 g (50%).

IR (KBr): N—H 3125; C=N 1635/cm.

$C_{22}H_{15}N_3O_2$ (353.4) Ber. C 74.78 H 4.28 N 11.88 Gef. C 74.82 H 4.41 N 11.73

4-Phenyl-3H-dinaphtho[2.1-d;1'.2'-f][1.3]diazepin (**3**): Zu einer methanol. Lösung von 2.0 g (7 mMol) **1** wurden, wie zuvor beschrieben, 1.3 g (7 mMol) Benzimidäure-äthylester-hydrochlorid in der Wärme hinzugefügt. Anderntags isolierte man feine, gelbe Plättchen wie bei **2**. Schmp. 350—352° (Zers.). Ausb. 1.4 g (54%).

IR (KBr): N—H 3250; C=N 1620/cm.

$C_{27}H_{18}N_2$ (370.5) Ber. C 87.55 H 4.89 N 7.56 Gef. C 87.44 H 4.83 N 7.34

4-Trichlormethyl-3H-dinaphtho[2.1-d;1'.2'-f][1.3]diazepin (**4**): 0.5 g (1.8 mMol) **1** wurden mit 0.33 g (1.8 mMol) Trichloracetimidsäure-äthylester-hydrochlorid in methanol. Lösung in der Wärme umgesetzt. Über Nacht fielen feine, gelbe Plättchen vom Zers.-P. 280—281° aus. Ausb. 0.55 g (75%).

IR (KBr): N—H 3250; C=N 1640/cm.

$C_{22}H_{13}Cl_3N_2$ (411.7) Ber. C 64.23 H 3.18 Cl 25.80 N 6.81

Gef. C 64.21 H 3.41 Cl 26.12 N 6.41

Bi-[3H-dinaphtho[2.1-d;1'.2'-f][1.3]diazepinyl-(4)] (**5**): In die Lösung von 2.0 g (7 mMol) **1** in ca. 15 ccm warmem Eisessig wurde die Eisessiglösung von 0.5 g (3.5 mMol) Oxaldiimidsäure-diäthylester eingerührt. Aus der dunklen Lösung fiel eine rotorangefarbene Substanz aus, die man nach eintägigem Stehenlassen absaugte, mit Eisessig, Wasser, verd. Ammoniak und Methanol ausschüttelte und über $CaCl_2$ trocknete. Sie läßt sich aus keinem der gebräuchlichen Lösungsmittel umkristallisieren. Nach Sublimation bei 350°/1 Torr Ausb. 0.6 g (29%). Ober-

*) Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock ermittelt und sind nicht korrigiert.

15) R. Kuhn und P. Goldfinger, Liebigs Ann. Chem. **470**, 183 (1929).

16) F. Ullmann und N. Wosnessenski, Liebigs Ann. Chem. **366**, 93 (1909).

17) F. Ullmann und J. Bielecki, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 2183 (1901).

halb 440° tritt allmählich Zersetzung ein. Trotz unbefriedigender Kohlenstoffwerte ist die Struktur durch Vergleich des IR-Spektrums mit den Spektren anderer Diazepine als gesichert anzusehen.

IR (KBr): N—H 3200; C=N 1635/cm.

$C_{42}H_{26}N_4$ (586.7) Ber. C 85.89 H 4.46 N 9.55 Gef. C 83.94 H 4.80 N 9.81

2.8-Bis-trichlormethyl-5.11-bis-methoxycarbonyl-1.7-dihydro-1.3-benzodiazepino[6.5.4-def]-1.3-benzodiazepin (9): 0.65 g (2 mMol) *2.6.2'.6'-Tetraamino-4.4'-bis-methoxycarbonyl-biphenyl (7)* wurden mit 4 mMol (0.38 g) *Trichloracetimid säure-äthylester-hydrochlorid* in 20 ccm Methanol bei 40° umgesetzt. Erst nach mehreren Tagen schied sich ein blaßgelber Niederschlag ab, der wie vorstehend aufgearbeitet wurde. Ausb. 0.33 g (30%). Zers.-P. 300—301°.

IR (KBr): N—H 3250; C=N 1660; CO 1720/cm.

$C_{20}H_{12}Cl_6N_4O_4$ (585.1) Ber. C 41.13 H 2.07 Cl 36.38 N 9.57
Gef. C 41.66 H 2.40 Cl 33.24 N 8.94

Poly-[5.11-bis-methoxycarbonyl-1.7-dihydro-1.3-benzodiazepino[6.5.4-def]-1.3-benzodiazepinyl-(2.8) (10): 2.0 g (6 mMol) **7** in 15 ccm Eisessig wurden mit 0.8 g (6 mMol) *Oxaldäimidsäure-diäthylester* vermischt. Aus der dunklen Lösung fiel ein gelborangefarbener Niederschlag aus, der wie bei **5** aufgearbeitet wurde. Dabei bleibt ein feines, hellgelbes, schwer filtrierbares Pulver zurück (Glasfritte), das aus Dimethylformamid/Methanol oder aus Dioxan/Äther umgefällt werden kann. Es läßt sich nicht umkristallisieren. Nach Sublimation bei 320°/1 Torr feine, gelbe Plättchen, die bei 380° verkohlen. Ausb. 0.82 g (39%).

IR (KBr): N—H 3200; C=N 1645; CO 1710/cm.

$(C_{18}H_{12}N_4O_4)_n$ n(348.3) Gef. Mol.-Gew. 1020 ($\bar{n} = 3?$) (kryoskop. in Dioxan)

Die Analysenwerte sind nicht brauchbar.

2.8-Dioxo-5.11-bis-methoxycarbonyl-1.3.7.9-tetrahydro-1.3-benzodiazepino[6.5.4-def]-1.3-benzodiazepin (11): 0.3 g (0.9 mMol) **7** wurden in einem schwerschmelzbaren Reagenzglas mit überschüss. *Harnstoff* etwa 10 Min. im Metallbad auf 210° erhitzt³⁾. Die Mischung schmilzt unter NH_3 -Entwicklung und backt während des Rührens mit einem dünnen Glasstab zusammen. Die Klumpen zerteilen sich beim Kochen mit Eisessig zu einem feindispersen Niederschlag, der abgesaugt und mit Eisessig, verd. Ammoniak und Methanol gewaschen wurde. Nach Sublimation bei 350°/1 Torr 0.3 g (85%) farblose Plättchen, die oberhalb 415° verkohlen.

IR (KBr): N—H 3200; C=N 1660; CO 1725/cm.

$C_{18}H_{14}N_4O_6$ (382.3) Ber. C 86.60 H 3.69 N 14.65 Gef. C 86.63 H 4.23 N 14.09

[121/66]