

Friedrich Caesar¹⁾ und Albert Mondon

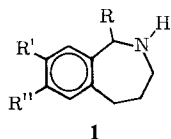
Darstellung eines phenolischen Tetrahydro-2-benzazepins mit freier *p*-Stellung

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 2. Oktober 1967)

Aus Isovanillin wird 6-Hydroxy-7-methoxy-*N*-methyl-2.3.4.5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (**4b**) dargestellt.

v. Braun und Zobel²⁾ veröffentlichten 1923 das erste Verfahren zum Aufbau des *asymm.*-Homo-tetrahydroisochinolins **1a**, des Grundkörpers der Tetrahydro-2-benzazepine. Später stellten Belleau³⁾ sowie Rieche und Höft⁴⁾ einige *N*-substituierte Derivate von **1a** dar. Tetrahydro-2-benzazepine **1b** mit Methoxygruppen lassen sich nach Arbeiten japanischer Autoren^{5,6)} leicht aus acylierten γ -Phenyl-propylaminen nach Bischler-Napieralski gewinnen. Dieser Weg kann nicht zur Synthese der Modellverbindung **4b** dienen, weil der erforderliche *ortho*-Ringschluß nur in sehr geringem Maße zu erwarten ist⁶⁾.



a: R = R' = R'' = H
b: R = H, Alkyl, Aryl
 R' = R'' = OCH₃

Als Schlüsselprodukt der folgenden Synthese verwenden wir 2-Allyl-isovanillin (**2b**), das aus dem Allyläther **2a** durch *Claisen*-Umlagerung bequem zugänglich ist. Der aromatische Ring von **2b** hat alle zur Synthese von **4b** benötigten Substituenten in der richtigen Folge — auch fehlt von den Ringgliedern des zukünftigen Siebenringes nur das Heteroatom, das nach Verschließen der Phenolgruppe nach bekannten Verfahren eingeführt werden kann.

Man bereitet aus **2b** den Benzyläther **2c**, kondensiert diesen analog einer Vorschrift von Barton und Kirby⁷⁾ mit wäßriger Methylaminlösung zur Schiffbase **3a** und redu-

¹⁾ Anschrift: Institut für Anorg. Chemie und Kernchemie, Univ. Mainz.

²⁾ J. v. Braun und F. Zobel, Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 690 (1923); vgl. auch H. S. Hjelt und T. Agback, Acta chem. scand. **18**, 191 (1963).

³⁾ B. Belleau, J. med. pharmac. Chem. **1**, 343 (1959), C. A. **54**, 11046g (1960).

⁴⁾ A. Rieche und E. Höft, J. prakt. Chem. (4) **17**, 293 (1962).

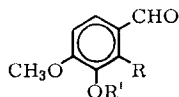
⁵⁾ Y. Kanaoka, E. Sato, O. Yonemitsu und Y. Ban, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 2419.

⁶⁾ M. Tomita und S. Minami, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **83**, 1022 (1963), C. A. **60**, 7998c (1964).

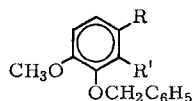
⁷⁾ D. H. R. Barton und G. W. Kirby, J. chem. Soc. [London] **1962**, 806.

ziert das Rohprodukt mit Natriumboratan zur Benzylaminbase **3b**. Eine anschließende Wasseranlagerung nach der Methode von *Brown*⁸⁾ führt ohne Verschiebung der Allyldoppelbindung zum primären Alkohol **3c**, der in zwei kristallinen Modifikationen auftritt.

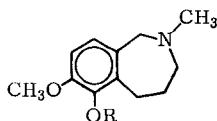
Bei der Wasseranlagerung fällt z. T. ein Produkt an, das in kalter verdünnter Schwefelsäure unlöslich und recht beständig ist. Beim Erwärmen mit Säure tritt dagegen Zersetzung unter Bildung von **3c** ein. Nach dem IR-Spektrum liegt in dem neutralen Produkt eine Additionsverbindung von Borwasserstoff an das N-Atom von **3c** vor, erkenntlich an der intensiven Bor-Wasserstoff-Bande bei 4.2 μ .



| | R | R' |
|-----------|------------------------------------|---|
| 2a | H | CH ₂ CH=CH ₂ |
| b | CH ₂ CH=CH ₂ | H |
| c | CH ₂ CH=CH ₂ | CH ₂ C ₆ H ₅ |



| | R | R' |
|-----------|-----------------------------------|--|
| 3a | CH=NCH ₃ | CH ₂ CH=CH ₂ |
| b | CH ₂ NHCH ₃ | CH ₂ CH=CH ₂ |
| c | CH ₂ NHCH ₃ | CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH |



| | R |
|-----------|---|
| 4a | CH ₂ C ₆ H ₅ |
| b | H |

Der Ringschluß zum Tetrahydro-2-benzazepin-Derivat **4a** gelingt in Anlehnung an eine Vorschrift von *Kornfeld*⁹⁾ durch Umsetzung des primären Alkohols **3c** mit Thionylchlorid und Eintragen des rohen Chlorids in stark verdünnte Natronlauge. Das wachsartige **4a** läßt sich über das schwerlösliche Pikrat reinigen.

Zum Abschluß der Synthese entfernt man die Schutzgruppe aus **4a** hydrogenolytisch und isoliert die vorzüglich kristallisierende Phenolbase **4b**, die durch ihre Löslichkeit in Alkali und Säure, einen positiven Gibbs-Test auf Phenole mit freier *p*-Stellung, sowie ihr Pikrat charakterisiert ist.

Die NMR-Spektren aller rein dargestellten Verbindungen (Ausb. 60–90%) stehen mit der jeweiligen Strukturzuordnung in Einklang – insbesondere fehlt in **4** das Signal für *C*-Methylgruppen, das bei einer an sich möglichen Ringverengung auftreten würde.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für finanzielle Hilfe.

⁸⁾ G. Zweifel und H. C. Brown in R. Adams, Organic Reactions, Vol. 13, S. 1–54, John Wiley u. Sons, New York/London 1963.

⁹⁾ E. R. Lavaguino, R. R. Chauvette, W. N. Cannon und E. C. Kornfeld, J. Amer. chem. Soc. 82, 2609 (1960).

Beschreibung der Versuche

O-Allyl-isovanillin (**2a**): 214 g (1.41 Mol) *Isovanillin*, in 1.2 l Methanol gelöst, werden mit 120 g *Kaliumcarbonat* und 204 g (1.7 Mol) frisch dest. *Allylbromid* 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird abgesaugt, der Filtrerrückstand mit Methanol gewaschen und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Man nimmt den öligen Rückstand in Äther auf, wäscht je zweimal mit 2*n* NaOH und Wasser, trocknet und destilliert: Sdp._{0,003} 113°, Ausb. 248 g (91 %) fast farbloses Öl.

2-Allyl-isovanillin (**2b**): 221 g (1.1 Mol) **2a** werden in 310 g frisch dest. Dimethylanilin unter N₂ 3.5 Stdn. auf 175–190° (Innentemp.) erhitzt. Das rotgefärbte Produkt wird nach Erkalten mit Äther verdünnt und erschöpfend mit 2*n* KOH extrahiert; die alkalischen Auszüge säuert man an, nimmt das abgeschiedene Öl in Äther auf, trocknet und destilliert: die bei 130–133°/4·10⁻² Torr übergehende Fraktion erstarrt und wird aus Äther umkristallisiert, Ausb. 162 g (76 %) derbe Kristalle vom Schmp. 58–59°.

2-Allyl-*O*-benzyl-isovanillin (**2c**): 72.0 g (0.37 Mol) **2b**, 51 g *Kaliumcarbonat* und 50.7 g (0.4 Mol) frisch dest. *Benzylchlorid* werden in 250 ccm Dimethylformamid unter N₂ 14 Stdn. bei 80–90° gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak., wäscht den in Benzol aufgenommenen Rückstand mehrmals mit 2*n* NaOH und Wasser, trocknet und destilliert aus einer Retorte: Sdp._{0,02} 170° (Badtemp.), Ausb. 90.8 g (86 %) farbloses Öl.

Methyl-[4-methoxy-3-benzyloxy-2-allyl-benzyl]-amin (**3b**): Eine Mischung aus 10.0 g (35.4 mMol) **2c**, 10 ccm Methanol und 15 ccm wäbr. 33proz. *Methylamin*-Lösung wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt⁷⁾. Man engt i. Vak. weitgehend ein, löst den öligen Rückstand in 50 ccm Äthanol, versetzt unter Rühren anteilweise mit 1.5 g *Natriumborant* und läßt 12 Stdn. reagieren. Nach vorsichtigem Ansäuern mit 2*n* H₂SO₄, Verdünnen mit Wasser und Ausäthern wird die Base aus der sauren Phase mit 6*n* NaOH abgeschieden, in Äther aufgenommen, getrocknet und aus einer Retorte destilliert: Sdp._{0,005} 160–170° (Badtemp.), 9.1 g (86 %) farbloses Öl.

C₁₉H₂₃NO₂ (297.4) Ber. C 76.73 H 7.80 N 4.71 Gef.¹⁰⁾ C 76.35 H 7.66 N 4.67

NMR¹¹⁾ (CDCl₃): Ar–H 6.78 und 7.00 (2H, AB-System mit *J* = 8 Hz); OCH₃ 3.78 (3H, s); OCH₂C₆H₅ 4.97 (2H, s) und 7.4 (5H, m); Ar–CH₂NHCH₃ 3.62 (2H, s), 1.23 (1H, s) und 2.40 (3H, s); Ar–CH₂CH=CH₂ 3.51 (2H, dopp. t), 5.8 (1H, m) und 4.9 (2H, m).

Methyl-[4-methoxy-3-benzyloxy-2-(*γ*-hydroxy-propyl)-benzyl]-amin (**3c**): Zu 9.3 g (31.4 mMol) frisch dest. *Amin 3b* werden 52 ccm einer 1 *m* Lösung von *Borwasserstoff* in Tetrahydrofuran unter Rühren zugefügt. Man läßt 2 Stdn. bei Raumtemp. und 20 Stdn. unter Rückfluß reagieren. Die erkaltete Lösung wird unter Rühren mit 15 ccm 2*n* NaOH und innerhalb 15 Min. vorsichtig mit 10 ccm 30proz. *Hydrogenperoxid* versetzt. Nach 3.5 Stdn. entfernt man das Lösungsmittel i. Vak., löst das zurückbleibende Harz unter Erwärmen in 2*n* H₂SO₄, schüttelt einmal mit Äther aus und setzt die Base mit überschüss. Alkali frei. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man aus Äther/Pentan farblose Kristalle vom Schmp. 75°; Ausb. 6.2 g (62%). Eine instabile Modifikation vom Schmp. 63–64° wurde beobachtet.

C₁₉H₂₅NO₃ (315.4) Ber. C 72.35 H 7.99 N 4.44 Gef. C 72.43 H 7.84 N 4.61

¹⁰⁾ Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz, Kronach.

¹¹⁾ Varian A-60, Angaben in δ (ppm) mit TMS = 0 als innerem Standard.

NMR¹¹⁾ (CDCl₃): Ar-H 6.80 und 6.96 (2H, AB-System mit $J = 8$ Hz); OCH₃ 3.85 (3H, s); OCH₂C₆H₅ 5.00 (2H, s) und 7.4 (5H, m); Ar-CH₂NHCH₃ und OH 3.65 (4H, s, davon 2H gegen D₂O austauschbar) und 2.43 (3H, s); Ar-CH₂CH₂CH₂OH 2.80 (2H, t), 2.0 (2H, m) und 3.33 (2H, t).

7-Methoxy-6-benzyloxy-N-methyl-2.3.4.5-tetrahydro-1H-2-benzazepin (**4a**): 1.20 g (3.80 mMol) **3c**, in 2.5 ccm absol. Chloroform gelöst, werden unter Rühren zu 2 ccm frisch dest. Thionylchlorid getropft. Nach 4.5 Stdn. fügt man 2 ccm Äthanol hinzu, erhitzt 2 Stdn. zum Sieden, dampft i. Vak. ab und löst den Rückstand in 40 ccm 50proz. Methanol. Die Lösung wird unter starkem Rühren in 150 ccm 0.2*n* NaOH bei 90° eingetroppt und die Mischung 5 Stdn. bei dieser Temp. gehalten. Nach Erkalten schüttelt man mit Chloroform aus, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet und dampft ab. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, filtriert und das Filtrat erneut abgedampft: es verbleiben 825 mg wachsartige sehr leicht lösliche Rohbase (Ausb. 73%).

Pikrat: Die gesamte Rohbase wird über das Pikrat gereinigt, Schmp. 145° aus Äthanol. C₁₉H₂₄NO₂[C₆H₂N₃O₇ (526.5) Ber. C 57.03 H 4.98 N 10.64 Gef. C 57.14 H 4.92 N 10.67

Zerlegung des Pikrats: Die äther. Lösung des mit 2*n* LiOH und Äther zerlegten Pikrats wird über Al₂O₃ filtriert und destilliert: freie Base **4a**, Sdp._{0.001} 130° (Badtemp.), wachsartig kristalline Masse, die in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist.

NMR¹¹⁾ (CDCl₃): Ar-H 6.65 und 6.80 (2H, AB-System mit $J = 8$ Hz); OCH₃ 3.78 (3H, s); OCH₂C₆H₅ 4.91 (2H, s) und 7.4 (5H, m); Ar-CH₂NCH₃ 3.68 (2H, s) und 2.24 (3H, s); Ar-CH₂CH₂CH₂N 2.9 (4H, m) und 1.5 (2H, m).

6-Hydroxy-7-methoxy-N-methyl-2.3.4.5-tetrahydro-1H-2-benzazepin (**4b**): 610 mg (2.05 mMol) **4a** werden in Methanol mit 5proz. Pd/Kohle und Wasserstoff geschüttelt. Nach beendeter H₂-Aufnahme wird das Filtrat abgedampft und der Rückstand bei 130°/10⁻³ Torr sublimiert: Ausb. 348 mg (80%). Zur Analyse wurde aus Methanol/Äther umkristallisiert, Schmp. 194°.

C₁₂H₁₇NO₂ (207.3) Ber. C 69.54 H 8.27 N 6.76 Gef. C 69.76 H 8.13 N 6.69

UV (Methanol): λ_{max} 283 mμ (log ε 3.5).

NMR¹¹⁾ (CDCl₃): Ar-H 6.67 (2H, s); OCH₃ 3.88 (3H, s); Ar-CH₂NCH₃ 3.77 (2H, s) und 2.30 (3H, s); Ar-CH₂CH₂CH₂N 3.0 (4H, m) und 1.7 (2H, m); Ar-OH nicht lokalisierbar.

Pikrat: Schmp. 192° aus Äthanol.

[438/67]