

Darstellung cyclischer Nitrone aus heterocyclischen *N*-(Benzyloxy)aminen

Richard Kreher*) und Harald Morgenstern

Institut für Chemie, Medizinische Hochschule Lübeck,
Ratzeburger Allee 160, D-2400 Lübeck

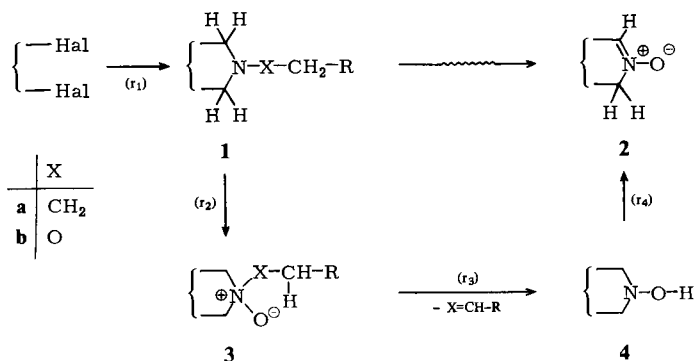
Eingegangen am 5. Februar 1982

Preparation of Cyclic Nitrones from Heterocyclic *N*-(Benzyloxy)amines

Treatment of heterocyclic *N*-(benzyloxy)amines **1** with concentrated hydrogen peroxide solution in acetic acid enables the preparation of 7-membered cyclic nitrones in respectable yields. This one-pot procedure offers some advantages compared with conventional routes.

Cyclische Nitrone^{1,2)} werden häufig nach einem vierstufigen Syntheseverfahren hergestellt: der Cyclisierung (r_1) einer α,ω -Dihalogenverbindung mit einem primären Amin und *N*-Oxidation (r_2) des heterocyclischen Amins **1a** folgt eine Cope-Eliminierung³⁻⁵⁾ (r_3) des heterocyclischen *N*-Oxids **3a** und eine Dehydrierung (r_4) des cyclischen *N*-Hydroxyamins **4**. Die *cis*-Eliminierung (r_3) – unter Bildung eines *N*-Hydroxyamins **4** und eines Alkens – kann durch exocyclische β -ständige Substituenten unterstützt werden^{6,7)}.

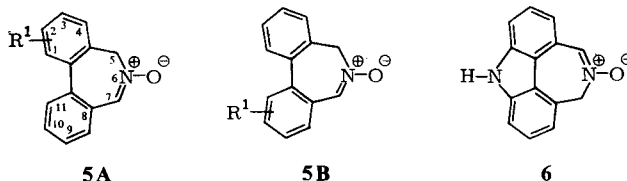
Für Untersuchungen zur Tautomerie von konjugierten cyclischen Nitronen^{1,2)} wurde von uns ein vereinfachtes Syntheseverfahren entwickelt. Die α,ω -Dihalogenverbindung wird mit dem einfach zugänglichen *O*-Benzyloxyamin⁸⁾ nach (r_1) cyclisiert und das cyclische *N*-(Benzyloxy)amin **1b** nach (r_2) mit 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung in Eisessig umgesetzt. Unter diesen Bedingungen entsteht unmittelbar das cyclische Nitron **2** mit zufriedenstellenden Ausbeuten.



*) Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Richard Kreher, Institut für Organische Chemie und Biochemie, Technische Hochschule Darmstadt, Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt.

Bei der Umsetzung mit Wasserstoffperoxid sollte im einleitenden Schritt das heterocyclische *N*-Oxid **3b** mit exocyclischer Benzyloxygruppe entstehen. Die Abspaltung von Benzaldehyd dürfte durch die polarisierte CH-Bindung in Nachbarstellung zum Sauerstoff ($X = O$) und zum Phenylrest begünstigt werden. Das resultierende cyclische *N*-Hydroxyamin **4** wird offensichtlich unter den Reaktionsbedingungen dehydriert. Der gebildete Benzaldehyd läßt sich einfach extraktiv abtrennen und das cyclische Nitron **2** durch fraktionierende Kristallisation isolieren.

Das zweistufige Syntheseverfahren wurde zur Herstellung 7-gliedriger Nitrone **5** eingesetzt. Im Fall unsymmetrisch substituierter *N*-Benzyloxyamine läßt das Produktverhältnis der isomeren Nitrone **5A** und **5B** keine sterische oder elektronische Abhängigkeit der Dehydrierungsreaktionen erkennen.



Das zweistufige Syntheseverfahren eröffnet einen eleganten und attraktiven Weg zu säurebeständigen 7-gliedrigen Nitronen **5** und ermöglicht auch die Gewinnung des tetracyclischen *N*-Oxids **6**.

Experimenteller Teil

5H-Dibenz[*c,e*]azepin-*N*-oxid (**5**, $R^1 = H$): 3.02 g (10.0 mmol) *N*-Benzyloxy-6,7-dihydro-5*H*-dibenz[*c,e*]azepin⁹⁾ werden in 100 ml dest. Eisessig bei Raumtemp. innerhalb von 100 min mit 30 ml 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt. Die farblose Lösung wird i. Vak. eingedampft und der viskose Rückstand*) in 100 ml Dichlormethan gelöst. Die organische Phase extrahiert man mit 100 ml 2*N* Na_2CO_3 -Lösung sowie mit 100 ml Wasser und trocknet mit K_2CO_3 . Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand – 1.94 g (93%) gelbliches Nitron **5** mit Schmp. 147 – 150°C – aus ca. 19 ml Essigester umkristallisiert; Ausb. 0.98 g (47%) Nitron mit Schmp. 156 – 157°C (Lit.¹⁾ 157 – 158°C).

*1-Nitro- und 11-Nitro-5H-dibenz[*c,e*]azepin-*N*-oxid (5A, $R^1 = NO_2$, und 5B, $R^1 = NO_2$):* 0.87 g (2.5 mmol) *N*-Benzyloxy-6,7-dihydro-1-nitro-5*H*-dibenz[*c,e*]azepin⁹⁾ werden bei Raumtemp. in 30 ml Ethanol innerhalb von 10 min mit 30 ml 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt und 45 min zum Sieden erwärmt. Die warme Reaktionslösung wird in 200 ml 2*N* Na_2CO_3 -Lösung eingerührt und mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Trocknen der organischen Phase mit K_2CO_3 und Abdestillieren des Lösungsmittels liefert 0.90 g (99%) gelbes Öl.

Nach dem ¹H-NMR-Spektrum (CF_3CO_2H) des Rohprodukts – mit $\tau = 1.08$ (s; 0.5 H, 7-H) und 1.22 (s; 0.5 H, 7-H) sowie 4.90 (mc; 2H, 5-H) werden das 1-Nitro-nitron **5A** ($\tau = 1.22$) und das 11-Nitro-nitron **5B** ($\tau = 1.08$) im Verhältnis 1 : 1 gebildet.

1.75 g Isomerengemisch **5A** und **5B** werden 4mal aus ca. 40 ml Essigester umkristallisiert; dabei erhält man 1.15 g Isomerengemisch und 400 mg einer angereicherten Fraktion des 1-Nitro-

*) Durch adsorptive Filtration [Kieselgel, Ether] einer Probe des viskosen Rückstandes wurde Benzaldehyd abgetrennt und durch Vergleich der IR-Spektren mit einer authentischen Probe identifiziert.

nitrone **5A**. Trennung durch SC(Al_2O_3 ; $d = 2 \text{ cm}$, $l = 20 \text{ cm}$; Dichlormethan) liefert die Isomeren: Ausb. 140 mg 1-Nitro-5*H*-dibenz[*c,e*]azepin-*N*-oxid (**5A**) mit Schmp. 267–269 °C und $R_F = 0.20$ ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). – 30 mg 11-Nitro-5*H*-dibenz[*c,e*]azepin-*N*-oxid (**5B**) mit Schmp. 233–235.5 °C und $R_F = 0.12$ ($\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

N-Benzyloxy-6,7-dihydro-3-nitro-5*H*-dibenz[*c,e*]azepin⁹⁾ liefert bei der Umsetzung mit 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung in Eisessig (7 h, Siedetemp.) die isomeren Nitrone **5A** und **5B** mit 67proz. Ausb. im Verhältnis 1:1. 3-Nitro-5*H*-dibenz[*c,e*]azepin-*N*-oxid (**5A**, $R^1 = \text{NO}_2$), Ausb. 51%, Schmp. 244–245 °C (Essigester). – 9-Nitro-5*H*-dibenz[*c,e*]azepin-*N*-oxid (**5B**, $R^1 = \text{NO}_2$), Ausb. 24%, Schmp. 205–208 °C.

1-Acetamido- und 11-Acetamido-5*H*-dibenz[*c,e*]azepin-*N*-oxid¹⁰⁾ (**5A**, $R^1 = \text{CH}_3\text{CONH}$, und **5B**, $R^1 = \text{CH}_3\text{CONH}$): 2.21 g (6.2 mmol) 1-Acetamido-*N*-benzyloxy-6,7-dihydro-5*H*-dibenz[*c,e*]azepin⁹⁾ werden in 30 ml Eisessig mit 30 ml 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung bei Raumtemp. 100 min gerührt. Die Reaktionslösung wird i. Vak. konzentriert, mit 40 ml 2*N* NaHCO_3 -Lösung versetzt und mit 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wäscht man mit 20 ml Wasser, trocknet mit K_2CO_3 und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab; Ausb. 2.34 g Rohprodukt: 1.65 g (100%) Isomerengemisch **5A** und **5B** sowie 0.65 g (100%) Benzaldehyd. Digerieren des schaumigen Produkts mit 5 ml Essigester ergibt 1.08 g (65%) **5A** und **5B** mit Schmp. 243–245 °C und $R_F = 0$ ($\text{SiO}_2/\text{Ether}$). Nach dem ¹H-NMR-Spektrum (100 MHz) liegen die isomeren Nitrone **5A** und **5B** im Verhältnis 1:1 vor.

4,8-Dihydroazepino[3,4,5,6-*def*]carbazol-*N*-oxid (**6**): 1.57 g (5.0 mmol) 9-(Benzyloxy)-4,8,9,10-tetrahydroazepino[3,4,5,6-*def*]carbazol⁹⁾ werden in 30 ml Ethanol mit 20 ml 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt und 2 h zum Sieden erwärmt. Die gelbe Lösung wird i. Vak. auf ca. 20 ml eingeengt und mit 20 ml Wasser sowie mit 20 ml Ether versetzt. Den Niederschlag saugt man ab und wäscht mit 20 ml Ether. Trocknen über P_4O_{10} i. Hochvak. ergibt 0.63 g (57%) tetracyclisches *N*-Oxid **6** mit Schmp. 224–227 °C (Zers.). Umkristallisieren aus Isopropylalkohol (300 mg/1 ml) liefert ein Präparat **6** mit Schmp. 232–233 °C. Das Filtrat wird mit 30 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und kontinuierlich mit Dichlormethan extrahiert; dabei lassen sich 180 mg (16%) *N*-Oxid **6** mit Schmp. 208–210 °C isolieren¹⁰⁾; Gesamtausbe. 73%. – ¹H-NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 100 MHz): $\tau = -2.19$ (s, breit; 1H, NH mit D_2O austauschbar), 1.75 (s; 1H, 10-H), 2.65 (mc; 6H, Aromaten-H), 4.32 (s; 2H, 8-H). – ¹H-NMR ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 100 MHz): $\tau = 0.98$ (s; 1H, 10-H), 2.34 (mc; 6H, Aromaten-H), 4.05 (s; 2H, 8-H). – ¹H-NMR ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$, 100 MHz): $\tau = -2.56$ (s, breit; 1H, NH), 1.46 (s; 1H, 10-H), 2.47 (mc; 4H, Aromaten-H), 2.88 (mc; 2H, Aromaten-H), 4.04 (s; 2H, 8-H).

¹⁾ R. Kreher und H. Pawelczyk, Z. Naturforsch., Teil B **29**, 425 (1974).

²⁾ R. Kreher und H. Pawelczyk, Z. Naturforsch., Teil B **31**, 599 (1976).

³⁾ R. Kreher, H. Pawelczyk und W. Gerhardt, Z. Naturforsch., Teil B **30**, 926 (1975); vgl. Anmerkung⁸⁾ mit Lit.-Zit.

⁴⁾ H. Stamm, in *Methodicum Chemicum* (Hrsg. F. Zymalkowski), Bd. 6, 408 ff., Thieme Verlag Stuttgart, Academic Press New York 1974. – Zusammenfassung über Nitrone, S. 341.

⁵⁾ J. S. Roberts, in *Comprehensive Organic Chemistry* (Ed.: I. O. Sutherland), Vol. 2, S. 188 und 202 ff., Pergamon Press, Oxford-New York et al. 1979.

⁶⁾ J. Thesing, W. Schäfer und D. Melchior, Liebigs Ann. Chem. **671**, 119 (1964).

⁷⁾ J. Závada, M. Pánková und M. Svoboda, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. **38**, 2102 (1973).

⁸⁾ T. Fujii, C. C. Wu und S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. **15**, 345 (1967).

⁹⁾ H. Morgenstern, Teil der Dissertation, Techn. Hochschule Darmstadt 1982.

¹⁰⁾ Die hergestellten Verbindungen liefern korrekte Analysenwerte.