

Digitoxigenin aus Beaumontosid (III). Das rohe Genin gab aus Chf-Ac 111,6 mg farblose, zu Drusen vereinigte Prismen, Smp. 243–246°, $[\alpha]_D^{23} = +15,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,4$ in Me). Nach Misch-Smp. und Pchr identisch mit authentischem Digitoxigenin.

Zucker aus Beaumontosid. Es gelang nicht, den Zucker in Kristallen zu fassen. Das rohe Destillat zeigte im Pchr in 2 Systemen (To-Bu-(4:1)/W und To-Mek-(1:1)/W) die Laufstrecke von authentischer L-Oleandrose.

Hydrolyse von Beauwallosid (V). Wegen Substanzmangel konnte die Hydrolyse nur im Mikromaßstab¹¹⁾ durchgeführt werden. Das Genin zeigte im Pchr (System Be/Fmd) die Laufstrecke des Oleandrigenins. Der Zucker war nach Pchr identisch mit Cymarose.

Desacetylbeauwallosid (VI). Die Lösung von 50,1 mg Beauwallosid (V) vom Smp. 216–220° in 5 ml Me wurde mit der Lösung von 48 mg KHCO₃ und 2,5 mg K₂CO₃ in 2,5 ml W 4 Tage bei 20° stehengelassen. Nach Entfernung des Me im Vakuum wurde mit Chf ausgeschüttelt. Die mit wenig W gewaschenen und über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen 39,2 mg Rohprodukt. Aus Chf-Ac 22,3 mg Prismen, zum Teil in Drusen, Smp. 205–208°, $[\alpha]_D^{24} = -44,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,97$ in Me). Trocknung zur Analyse (5 Std. bei 100° und 0,01 Torr) gab 1,26% Gewichtsverlust.

C₃₀H₄₆O₈ (534,67) Ber. C 67,39 H 8,67% Gef. C 67,47 H 8,67%

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor unseres Institutes von Herrn E. THOMMEN ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Struktur der aus *Beaumontia grandiflora* WALLICH isolierten neuen Glykoside Wallichosid (A), Beaumontosid (B) und Beauwallosid (C) wurde ermittelt: Wallichosid (I) = Digitoxigenin- α -L-cymarosid, Beaumontosid (III) = Digitoxigenin- α -L-oleandrosid und Beauwallosid (V) = Oleandrigenin- α -L-cymarosid. Aus Wallichosid wurden nach milder saurer Hydrolyse sowohl das Genin als auch der neue Zucker krist. isoliert. Die Zucker von Beaumontosid und Beauwallosid sowie das Genin des letzteren wurden nur papierchromatographisch bestimmt. Von Beauwallosid wurde noch das Desacetylderivat = Gitoxigenin- α -L-cymarosid krist. bereitet.

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

183. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

42. Mitteilung¹⁾²⁾

2, 3, 4, 5-Tetrahydro-1, 4-benzoxazepine

von K. Schenker und J. Druey

(5. VI. 63)

Verbindungen mit dem 1,4-Benzoxazepin-Gerüst sind noch nicht lange bekannt; erst in jüngster Zeit sind einige davon in der chemischen Literatur beschrieben worden³⁾⁴⁾⁵⁾, darunter auch solche mit interessanten pharmakodynamischen Eigenschaften³⁾. Ausgangspunkte der Synthesen waren entweder Salicylalkohol³⁾⁴⁾ oder

¹⁾ Herrn Professor FRITZ KRÖHNKE zu seinem sechzigsten Geburtstag gewidmet.

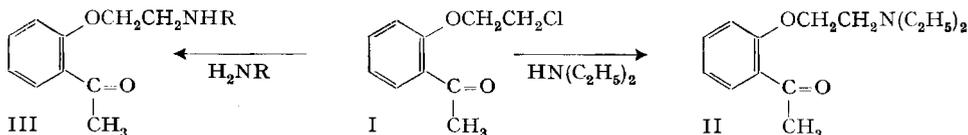
²⁾ 41. Mitteilung: P. G. FERRINI & A. MARXER, Helv. 46, 1207 (1963).

³⁾ B. BELLEAU, U. S. Patent 2807628 (1957).

⁴⁾ L. M. MARSON, Il Farmaco, Ed. sci. 74, 159 (1959).

Salicylsäureamid⁵). Wir befassen uns im folgenden mit einer dritten Synthesemöglichkeit, die von 2-Hydroxyacetophenon ausgeht und über die 4-Alkyl-5-methylen-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine (IV) zu den 4-Alkyl-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepinen (VI) führt.

Ursprünglich hatten wir die Absicht, 2-(2'-Chloräthoxy)-acetophenon (I), das durch Kondensation von 2-Hydroxyacetophenon mit 1-Brom-2-chlor-äthan leicht zugänglich ist, mit primären und sekundären Aminen zu basischen Phenoläthern vom Typus III bzw. II umzusetzen.



Während beispielsweise die Reaktion von I mit Diäthylamin glatt das 2-(2'-Diethylamino-äthoxy)-acetophenon (II) liefert, nimmt sie mit primären aliphatischen Aminen einen völlig andersartigen Verlauf.

Schon beim Studium der Literatur fiel uns auf, dass Verbindungen vom Typus III, im Gegensatz zu denen vom Typus II⁶), bis jetzt nicht beschrieben worden sind, ein überraschender Befund, wenn man ihre strukturelle Einfachheit bedenkt; im Lichte unserer nachmaligen Erfahrungen wird er jedoch verständlich.

Kocht man nämlich 2-(2'-Chloräthoxy)-acetophenon (I) einige Stunden mit einem mehrfachen Überschuss von Propylamin in Isopropanol, so liefert die der routinemässigen Aufarbeitung des Reaktionsgemisches folgende Destillation im Hochvakuum unter Abspaltung von Propylamin in 50–60-proz. Ausbeute das 4-Propyl-5-methylen-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (IVa). Die Verbindung, eine bewegliche farblose Flüssigkeit, ist gegen Feuchtigkeit und Sauerstoff empfindlich, kann jedoch unter geeigneten Vorsichtsmassnahmen beliebig lange gelagert werden. Sie ist eine verhältnismässig starke Base ($pK_a = 8,4$)⁷), deren UV.-Absorptionsspektrum (λ_{max} 247 m μ ($\epsilon = 6950$); 305 m μ ($\epsilon = 3200$)) bemerkenswerterweise⁷) fast identisch ist mit demjenigen des Aminoketons IIIa (λ_{max} 247 m μ ($\epsilon = 7300$); 304 m μ ($\epsilon = 3400$)), dessen Hydrochlorid man beim Stehenlassen von IVa mit feuchter methanolischer Salzsäure erhält. Dass es sich bei IVa tatsächlich um ein Enamin handelt, geht indessen eindeutig aus seinem IR.-Absorptionsspektrum hervor, das eine starke Bande bei 6,21 μ aufweist und auch sonst völlig verschieden von demjenigen von IIIa ist. Ausserdem bildet IVa ein kristallines Perchlorat Va, dessen spektrale Eigenschaften (IR.: starke Banden bei 6,09; 6,23 und 6,38 μ . UV.: λ_{max} 276 m μ ($\epsilon = 8600$); 315 m μ ($\epsilon = 2300$) Schulter) auf die vorgeschlagene Immonium-Struktur schliessen lassen.

Durch katalytische Hydrierung mit Palladiumkohle in Essigester lässt sich die exocyclische Doppelbindung in IV leicht absättigen. Die resultierenden 4-Alkyl-5-

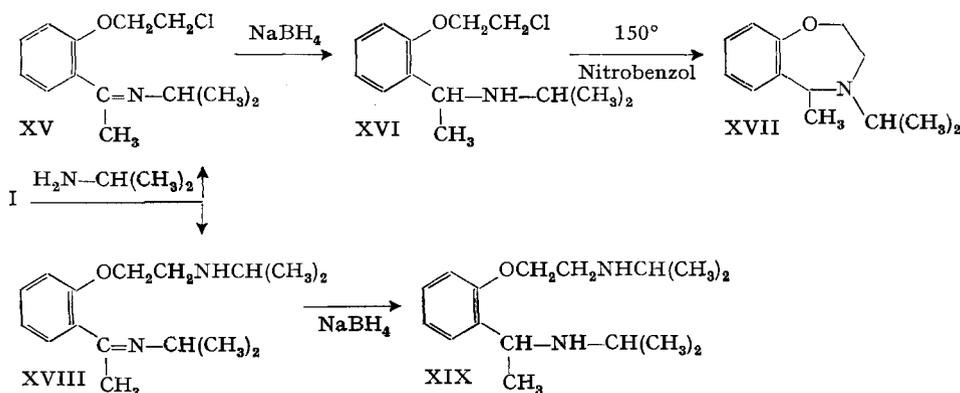
⁵) H. SCHÄFER, Deutsches Patent 1085879 (1960); J. GILBERT & H. GAULT, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 254, 884 (1962).

⁶) Schweiz. Patent 152087 (1930); R. E. NITZ, W. PERSCH & A. SCHMIDT, Arzneimittel-Forsch. 5, 357 (1957); G. DI PACO & C. S. TAURO, Ann. Chimica 47, 1215 (1958).

⁷) Vgl. die pK_a -Werte für cyclische Enamine bei R. ADAMS & J. E. MAHAN, J. Amer. chem. Soc. 64, 2588 (1942). Eine der pK -Bestimmung vorangehende Hydrolyse von IV zum entsprechenden Ketoamin III ist nicht ausgeschlossen. Dasselbe gilt für die UV.-Spektren.

benzol (XIII) wurde, gleich wie das nur in geringer Menge gebildete 2-Äthylphenol (XIV), ausgehend von 2-Äthylanilin⁸⁾ synthetisiert. Den Primärprodukten des HOFMANN-Abbaus von VIII kommen daher die Strukturen IX, X und XI⁹⁾ zu.

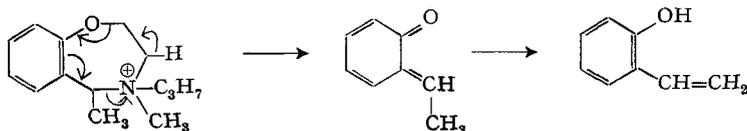
Im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen haben wir das Chlorid I mit einer Reihe von primären Aminen reagieren lassen. Dabei zeigte sich, dass der Ringschluss zu den 4-Alkyl-5-methylen-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepinen IV nur mit Aminen eintritt, deren NH₂-Gruppe räumlich wenig gehindert ist, beispielsweise mit *n*-Butylamin und Isobutylamin. Mit Benzylamin erhielten wir kein destillierbares Produkt. Die sterische Hinderung der Aminogruppe beim Isopropylamin genügt interessanterweise bereits zur Verhütung des gewünschten Ringschlusses. Es entsteht in diesem Falle ein Gemisch der SCHIFF'schen Basen XV und XVIII, wobei erstere deutlich überwiegt. Hier überrascht die Reaktionsträgheit des Chloratoms in XV. Durch Reduktion des Gemisches mit Natriumborhydrid erhält man neben dem leicht abtrennbaren Diamin XIX das Chloramin XVI, dessen Cyclisation bei erhöhter Temperatur schliesslich doch zu 4-Isopropyl-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (XVII) führt. Die Umsetzung von I mit *t*-Butylamin endlich liefert ausschliesslich das Ketoamin III d, allerdings erst unter drastischen Reaktionsbedingungen.

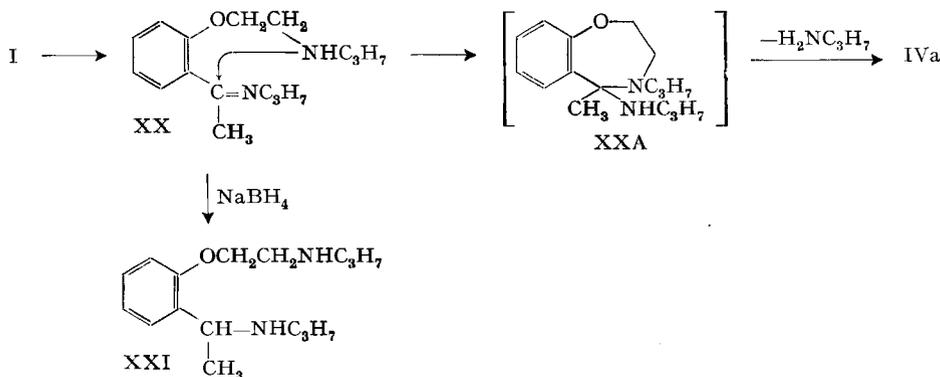


Den Reaktionsmechanismus der hier diskutierten Ringschlussreaktion haben wir am Beispiel I \rightarrow IVa näher untersucht. Das Reaktionsgemisch, das bei der Behandlung von I mit Propylamin entsteht, enthält sicher die SCHIFF'sche Base XX, denn deren Reduktion mit Natriumborhydrid liefert das Diamin XXI. Bei der Destillation des Primärproduktes XX führt der intramolekulare Angriff der sekundären Aminogruppe zum zweiten Zwischenprodukt XXA, das dann durch Elimination von Propylamin in das Enamin IVa übergeht.

⁸⁾ L. SEMPOTOWSKI, Ber. deutsch. chem. Ges. 22, 2672 (1889).

⁹⁾ Für das Auftauchen von 2-Vinylphenol kann man folgende Spaltung in Betracht ziehen:





Herrn H. SCHNEIDER danken wir für seine sorgfältige Mitarbeit, Herrn Dr. H. MAJER für die pK_a -Bestimmungen und Herrn Dr. W. PADOWETZ für die Mikroanalysen.

Experimenteller Teil¹⁰⁾

2-(2'-Chloräthoxy)-acetophenon (I): 136 g (1 Mol) 2-Hydroxyacetophenon werden in 500 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 266 ml (1 Mol) 15-proz. Natronlauge und 216 g (1,5 Mol) 1-Brom-2-chlor-äthan 24 Std. unter Rückfluss und kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt. Der Grossteil des Acetons wird hierauf direkt aus dem Rührkolben abdestilliert. Der Rückstand wird mit 300 ml Benzol ausgeschüttelt. Die benzolische Lösung extrahiert man solange mit verd. NaOH, bis sämtliche phenolischen Anteile entfernt sind. Die Benzollösung trocknet man über wasserfreiem Natriumsulfat, dampft das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum ab und fraktioniert den Rückstand im Hochvakuum. Man erhält 67,2 g (34% d. Th.) 2-(2'-Chloräthoxy)-acetophenon (I) vom Sdp. 103–107°/0,1 Torr, das rasch kristallisiert und dann Smp. 36–37° zeigt. IR.-Spektrum: 5,96 μ ; 6,25 μ . UV.-Spektrum: λ_{max} 247 m μ ($\epsilon = 8100$); 304 m μ ($\epsilon = 3550$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$ (198,65) Ber. C 60,46 H 5,58% Gef. C 60,33 H 5,53%

2-(2'-Diäthylamino-äthoxy)-acetophenon (II): 16,5 g (0,083 Mol) des Chlorids I werden über Nacht mit 30 ml Diäthylamin und 30 ml Isopropanol unter Rückfluss gekocht. Man dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird in 100 ml Benzol gelöst und mit zwei 100 ml-Portionen verd. HCl gut ausgeschüttelt. Die benzolische Lösung ergibt beim Eindampfen 6,6 g kristallines Ausgangschlorid I. Die saure wässrige Phase wird mit konz. NaOH alkalisch gemacht und mit Methylchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Lösung verbleiben 10,5 g eines Öls, das im Hochvakuum destilliert wird. Man erhält 9,3 g 2-(2'-Diäthylamino-äthoxy)-acetophenon (II) als hellgelbe Flüssigkeit vom Sdp. 112–113°/0,07 Torr. IR.-Spektrum: Starke Banden bei 5,98 μ und 6,25 μ . UV.-Spektrum: λ_{max} 247 m μ ($\epsilon = 7050$); 305 m μ ($\epsilon = 3300$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ (235,32) Ber. N 5,95% Gef. N 5,79%

II-Hydrochlorid: Farblose Kristalle aus Isopropanol/Äther, Smp. 105–107°.

2-(2'-t-Butylamino-äthoxy)-acetophenon (III d): 19,9 g (0,1 Mol) 2-(2'-Chloräthoxy)-acetophenon (I) werden im Bombenrohr mit 40 ml t-Butylamin und 50 ml Isopropanol 15 Std. auf 150° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum scharf eingedampft, der Rückstand mit 100 ml verd. HCl versetzt und zweimal mit je 50 ml Benzol extrahiert. Die wässrige Phase macht man mit konz. NaOH stark alkalisch und extrahiert das sich abscheidende Öl mit Methylchlorid. Nach dem Trocknen der Methylchloridlösung über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand destilliert. 14 g (60%) 2-(2'-t-Butylamino-äthoxy)-acetophenon werden erhalten,

¹⁰⁾ Sdp. und Smp. sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren wurden, sofern nicht anders erwähnt, in Methylchlorid, die UV.-Spektren in Feinsprit aufgenommen. Die Bestimmung der pK_a -Werte erfolgte in 80-proz. Methylcellösolve.

Sdp. 97–98°/0,06 Torr. IR.-Spektrum: Banden bei 6,00 μ ; 6,27 μ ; 6,32 μ und 6,77 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{\lambda_{max}}$ 247 m μ ($\epsilon = 7100$); 305 m μ ($\epsilon = 3280$).

$C_{14}H_{21}O_2N$ (235,32) Ber. C 71,45 H 9,00% Gef. C 71,69 H 9,22%

III d-Hydrochlorid: Aus Äthanol/Essigester farblose Schuppen vom Smp. 155–156°.

$C_{14}H_{22}O_2NCl$ (271,78) Ber. Cl 13,05% Gef. Cl 13,22%

4-Propyl-5-methylen-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (IVa): 45,4 g (0,228 Mol) 2-(2'-Chlor-äthoxy)-acetophenon (I) werden mit 100 ml Propylamin und 100 ml Isopropanol unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschliessend wird im Vakuum scharf eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Chloroform aufgenommen und mit je 100 ml verd. NaOH und Wasser ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz eingedampft: 50,0 g dunkelgrünes Öl. Bei der nachfolgenden Destillation in einem VIGREUX-HICKMAN-Kolben werden die sich bildenden leichtflüchtigen Dämpfe in einer auf –75° abgekühlten Spirale kondensiert. Die Ölbadtemperatur wird langsam bis auf 180° gesteigert. Man erhält so 27,3 g (59%) 4-Propyl-5-methylen-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (IVa) als farbloses bewegliches Destillat vom Sdp. 116–120°/0,15 Torr, welches mit wenig ketonischem Material (< 5%), vermutlich IIIa, verunreinigt ist. Dies äussert sich im IR.-Spektrum, wo neben der starken Bande bei 6,21 μ eine schwache bei 5,97 μ auftritt. UV.-Spektrum: $\lambda_{\lambda_{max}}$ 247 m μ ($\epsilon = 6950$); 305 m μ ($\epsilon = 3200$). $n_D^{20} = 1,5618$. $pK_a = 8,4$. Die Base kann unzersetzt redestilliert werden, ohne dass der Anteil der Verunreinigung wesentlich zurückginge. Die Verbindung färbt sich beim Stehen an der Luft rasch grün bis grünschwarz.

$C_{13}H_{17}ON$ (203,27) Ber. C 76,81 H 8,43 N 6,89% Gef. C 76,31 N 8,47 N 7,30%

Das bei der Destillation abgespaltene und in der Kühlschleife aufgefangene *Propylamin* wurde über festem KOH getrocknet und destilliert: 9,7 g (72%); Sdp. 46–47°. Hydrochlorid: Smp. 157°.

Perchlorat Va: 4,06 g (0,02 Mol) Enamin IVa werden in 40 ml Aceton gelöst und mit 3,68 g (0,02 Mol) 60-proz. wässriger Perchlorsäure versetzt. Die Lösung dampft man im Vakuum scharf ein. Den Rückstand löst man mehrmals in Methanol/Aceton und dampft im Vakuum jeweils wieder ein. Schliesslich löst man das verbleibende Öl in wenig Isopropanol und versetzt mit Aceton, bis sich die Lösung zu trüben beginnt. Man erhält 1,6 g (26%) des Perchlorats Va vom Smp. 112–115°. Einmaliges Umkristallisieren aus Isopropanol/Aceton erhöht den Smp. auf 115°. IR.-Spektrum (Nujol): Starke Banden bei 6,09; 6,23 und 6,38 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{\lambda_{max}}$ 276 m μ ($\epsilon = 8600$); 315 m μ ($\epsilon = 2300$; Schulter). $pK_a = 8,35$.

$C_{13}H_{18}O_5NCl$ Ber. O 26,35 N 11,67% M.-G. 303,75
Gef. „ 25,70 „ 12,34% „ 300 (nach RAST)

Die Mutterlauge aus der Perchlorat-Bereitung werden eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Chloroform gelöst und mit 30 ml verd. NaOH und darauf mit 30 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat dampft man das Lösungsmittel im Vakuum ab: 3,1 g gelbes Öl. IR.-Spektrum: Starke Banden bei 5,98 und 6,26 μ . Es liegt das 2-(2'-Propylamino-äthoxy)-acetophenon (IIIa) vor.

III a-Hydrochlorid: Farblose Kristalle aus Aceton/Äther, vom Smp. 128–129°. $pK_a = 8,4$.

$C_{13}H_{20}O_2NCl$ (257,76) Ber. Cl 13,77% Gef. Cl 13,87%

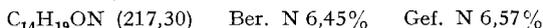
Das gleiche Hydrochlorid von IIIa erhält man, wenn man eine Probe von IVa mit methanolischer Salzsäure 24 Std. offen stehen lässt und nach dem Eindampfen aus Aceton/Äther umkristallisiert.

4-Butyl-5-methylen-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (IVb): 19,9 g (0,1 Mol) I werden mit 50 ml *n*-Butylamin und 50 ml Isopropanol 15 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Bei analoger Aufarbeitung und Destillation wie vorangehend beschrieben erhält man 14,2 g (66%) des Enamins IVb als gelbes Öl vom Sdp. 120–123°/0,15 Torr. IR.-Spektrum: Schwache Bande bei 6,00 μ (ketonische Verunreinigung); starke Bande bei 6,22 μ . UV.-Spektrum: $\lambda_{\lambda_{max}}$ 247 m μ ($\epsilon = 7050$); 305 m μ ($\epsilon = 3200$).

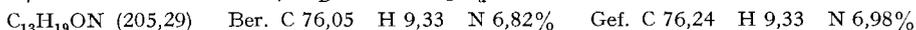
$C_{14}H_{19}ON$ (217,30) Ber. N 6,45% Gef. N 6,32%

4-Isobutyl-5-methylen-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (IVc): 19,9 g (0,1 Mol) I erhitzt man mit 50 ml Isobutylamin und 50 ml Isopropanol 15 Std. unter Rückfluss zum Sieden. Man ver-

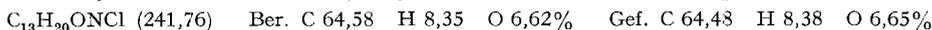
führt dann wie im Falle der Herstellung von IVa und erhält 12,6 g (58%) Enamin IVc vom Sdp. 113–115°/0,15 Torr. Das IR.-Spektrum zeigt eine schwache Bande bei 5,99 μ , welche von der ketonischen Begleitsubstanz ($\sim 10\%$) herrührt, und eine starke Bande bei 6,21 μ . UV.-Spektrum: λ_{\max} 247 m μ ($\epsilon = 7300$); 305 m μ ($\epsilon = 3400$).



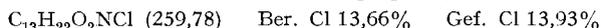
4-Propyl-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (VIa): – a) *Durch katalytische Hydrierung von IVa*: 30 g (0,148 Mol) IVa werden in 150 ml Essigester in Gegenwart von 1 g 10-proz. Palladiumkohle bei 22° hydriert. Innerhalb 75 Min. werden 3020 ml (0,135 Mol) Wasserstoff aufgenommen, dann hört die Wasserstoffaufnahme auf. Der Katalysator wird durch Filtration entfernt, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert: 25,8 g (85%) fahlgelbes VIa vom Sdp. 83–88°/0,2 Torr. IR.-Spektrum: Schwaches Dublett bei 6,26/6,35 μ ; starke Bande bei 6,75 μ . $n_{\text{D}}^{20} = 1,5270$. $\text{pK}_a = 6,8$.



VIa-Hydrochlorid: Aus Äthanol/Essigester farblose Kristalle vom Smp. 203–205°.

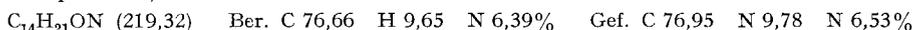


b) *Durch Reduktion von IVa mit NaBH₄*: Zu einer siedenden Lösung von 11,5 g (0,057 Mol) IVa in 100 ml Methanol gibt man unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 4 g (0,1 Mol) NaBH₄ in 20 ml Wasser. Anschliessend erwärmt man 30 Min. auf dem Wasserbad, kühlt dann ab, fügt 300 ml Wasser zu und extrahiert mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformauszüge trocknet man über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand (12 g) wird im Hochvakuum fraktioniert. *Fraktion 1*: 6,5 g farbloses Öl, Sdp. 73–104°/0,1 Torr, ist das 4-Propyl-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (VIa). Behandlung mit methanolischer Salzsäure gibt 5,3 g Hydrochlorid von VIa vom Smp. 202–204°, das in jeder Hinsicht mit dem durch katalytische Hydrierung von IVa erhaltenen Produkt identisch ist. *Fraktion 2*: 2,5 g farbloses Öl, Sdp. 105–112°/0,1 Torr, ist der *Aminoalkohol VIIa* (IR.-Spektrum: Bande bei 2,82 μ). Sein Hydrochlorid schmilzt nach Umkristallisieren aus Isopropanol/Essigester bei 140–142°.

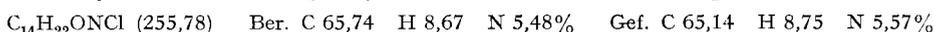


Der Aminoalkohol VIIa wird auch erhalten, wenn man das 2-(2'-Propylamino-äthoxy)-acetophenon (IIIa) in Form seines Hydrochlorids in Wasser mit NaBH₄ reduziert.

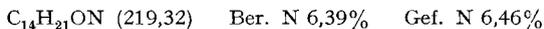
4-Butyl-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (VIb): 10 g (0,046 Mol) IVb geben bei der katalytischen Hydrierung in 60 ml Essigester in Gegenwart von 400 mg 10-proz. Palladiumkohle nach Aufnahme von 1032 ml (0,0415 Mol) Wasserstoff 6,1 g (60%) VIb. Farblose Flüssigkeit vom Sdp. 85–88°/0,15 Torr.



VIb-Hydrochlorid: Aus Essigester/Aceton farblose Kristalle vom Smp. 160–162°.



4-Isobutyl-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (VIc): Hydriert man 12,0 g (0,055 Mol) IVc in 50 ml Essigester über 300 mg 10-proz. Palladiumkohle, so erhält man nach Aufnahme von 1045 ml (0,046 Mol) Wasserstoff 8,1 g (67%) VIc. Farbloses Öl vom Sdp. 79–86°/0,15 Torr.



VIc-Hydrochlorid: Aus Essigester farblose Kristalle vom Smp. 132–134°.



HOFMANN-Abbau des Jodmethylats VIII. – a) *Jodmethylat VIII*: 15,8 g 4-Propyl-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (VIa) werden mit 30 ml Methyljodid und 50 ml Isopropanol 2 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man dampft zur Trockne ein und kristallisiert aus Methanol/Äther um: 22,3 g (83,5%) gelbliche Kristalle vom Smp. 145–148° (Zers.), die sich beim Stehen an der Luft blaugrün verfärben.



b) *Pyrolyse der Base von VIII*: 22,2 g (0,064 Mol) Jodmethylat VIII werden 1 Std. mit einer Aufschwemmung von Silberoxid (erhalten durch Behandeln von 45 g AgNO₃ mit überschüssiger Natronlauge und gründliches Auswaschen mit Methanol) in 150 ml Methanol bei 25° geschüttelt.

Man nutsch ab, dampft das Filtrat im Vakuum ein und erhitzt das verbleibende dunkle Öl in einem CLAISEN-Kolben langsam bis auf 140°. Dann kühlt man den Kolbeninhalt auf 50° ab und destilliert im Wasserstrahlvakuum, wobei man die Ölbadtemperatur schliesslich bis 200° steigert. Man erhält 6,2 g Destillat. Redestillation ergibt 5,1 g gelbes Öl, Sdp. 110–150°/11 Torr. Mikroanalyse: Gef. C 75,5 H 9,2 N 5,0%. Es handelt sich um das Gemisch der Verbindungen IX, X (Hauptanteil) und XI.

c) *Katalytische Hydrierung der HOFMANN-Abbauprodukte*: 4,65 g der redestillierten Abbauprodukte werden in 30 ml Essigester über 200 mg 10-proz. Palladiumkohle katalytisch hydriert. Unter spontaner Erwärmung auf 37° werden innert 15 Min. 405 ml (0,018 Mol) Wasserstoff aufgenommen. Nach Abtrennen des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 4,05 g nahezu farbloses Öl, welches, in wenig Benzol gelöst, auf eine Säule von 60 g Aluminiumoxid (Aktivität I) aufgezogen wird. Man erhält bei der Elution im wesentlichen zwei Fraktionen: *Fraktion 1*. Durch Eluieren mit Benzol: 2,05 g 2-[2'-(N-Methyl-N-propyl-amino)-äthoxy]-äthylbenzol (XIII), Sdp. 80–82°/0,12 Torr. UV.-Spektrum: λ_{\max} 217 m μ ($\epsilon = 7000$, Endabsorption); 272 m μ ($\epsilon = 1700$) und 278 m μ ($\epsilon = 1650$).

C₁₄H₂₃ON (221,33) Ber. C 75,97 H 10,47 (O)C₂H₅ 0% Gef. C 75,91 H 10,14 (O)C₂H₅ 0%

Pikrat von XIII: Aus Methanol/Äther/Petroläther sattgelbe Kuben vom Smp. 97°.

C₂₀H₂₈O₈N₄ (450,44) Ber. C 53,33 H 5,82 N 12,44% Gef. C 53,15 H 6,01 N 12,41%

Die Base XIII wurde ausgehend von 2-Äthylphenol⁹⁾ durch Kondensation mit 1-Brom-2-chloräthan (vgl. oben beschriebenes Verfahren zur Herstellung von I) zum 2-(2'-Chloräthoxy)-äthylbenzol und nachfolgende Reaktion mit N-Methyl-N-propylamin hergestellt. Die so gewonnene Verbindung und ihr Pikrat sind identisch mit den entsprechenden Verbindungen aus dem HOFMANN'schen Abbau.

Fraktion 2. Durch Elution mit Chloroform erhält man 1,30 g gelbes phenolisch riechendes Öl. Man löst es in 25 ml Äther und extrahiert mit verd. NaOH. Die ätherische Lösung liefert beim Eindampfen 0,3 g gelbes Öl, welches im Kugelrohr destilliert wird. Farbloses Öl, Sdp. ca. 130–140°/11 Torr.

C₁₄H₂₃ON Ber. C 75,97 H 10,47 (O)C₂H₅ 13,1%
(221,33) Gef. „ 76,35 „ 10,26 „ 12,4%

Es handelt sich höchstwahrscheinlich um *Verbindung XII*. Es konnte kein kristallines Pikrat gewonnen werden.

Die alkalisch-wässrige Phase wird mit verd. HCl schwach sauer gemacht und liefert bei der Extraktion mit Chloroform 0,5 g 2-Äthylphenol (XIV).

p-Nitrobenzoylderivat von XIV: Aus Äther/Petroläther zitronengelbe Kristalle vom Smp. 55–56°.

C₁₅H₁₃O₄N (271,26) Ber. N 5,16% Gef. N 5,42%

Sowohl das freie Phenol wie sein *p*-Nitrobenzoat waren in jeder Hinsicht identisch mit den authentischen Vergleichspräparaten⁹⁾.

Reaktion von I mit Isopropylamin; *SCHIFF-Basen XV und XVIII*: 19,9 g (0,1 Mol) I werden mit 40 ml Isopropylamin und 50 ml Isopropanol 20 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann dampft man im Vakuum scharf ein, nimmt den Rückstand in 200 ml Chloroform auf und extrahiert nacheinander mit 50 ml verd. NaOH und 50 ml Wasser. Die Chloroformlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft: 23,4 g hellgelbes Öl. Die Destillation im VIGREUX-HICKMAN-Kolben liefert 17,1 g farblose Flüssigkeit, Sdp. 98–108°. BEILSTEIN-Probe stark positiv. IR.-Spektrum: Banden bei 6,00 μ (schwach); 6,11 μ (mittelstark); 6,26 μ (mittelstark) und 6,36 μ (schwach).

C₁₃H₁₈ONCl Ber. C 65,12 H 7,57 N 5,84 Cl 14,79%
(239,74) Gef. „ 66,34 „ 7,79 „ 5,90 „ 10,15%

Auf Grund des IR.-Spektrums und der Mikroanalyse kann auf ein Gemisch der *SCHIFF-Basen XV* (ca. 70%) und *XIII* (ca. 30%) geschlossen werden.

Reduktion des Gemisches von XV und XVIII mit NaBH₄; *Chloramin XVI und Diamin XIX*: 15,3 g des Gemisches von XV und XVIII werden in 100 ml 80-proz. Methanol gelöst und unter Rühren in der Siedehitze portionenweise mit 5 g NaBH₄ innert 5 Min. versetzt. Nach Abklingen der Reaktion wird abgekühlt, mit 300 ml Wasser verdünnt und mehrmals mit Chloroform ausgezogen: 15,5 g farbloses Öl. BEILSTEIN-Probe stark positiv. IR.-Spektrum: mittelstarke Bande bei 6,26 μ .

Man löst das gesamte Reduktionsprodukt in sehr wenig Methanol und gibt methanolische Salzsäure bis $\text{pH} = 4$ zu. Dann verdünnt man mit dem gleichen Volumen Aceton und kühlt ab. Es kristallisieren 3,3 g *Dihydrochlorid von XIX*, Smp. 246–250°, aus. Nochmalige Umkristallisation aus Methanol/Äther ergibt farblose Kristalle vom Smp. 252–253°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{ON}_2\text{Cl}_2$ (337,35) Ber. C 56,96 H 8,96 Cl 21,02% Gef. C 56,82 H 9,13 Cl 20,95%

Die Mutterlauge wird eingedampft und aus Aceton/Äther umkristallisiert: 13,3 g *Hydrochlorid des Chloramins XVI* vom Smp. 180–181°. Zur Analyse wird eine Probe aus Aceton umgelöst: Farblose Kristalle vom Smp. 181°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{ONCl}_2$ (278,22) Ber. C 56,12 H 7,61% Gef. C 56,30 H 7,79%

Cyclisation des Chloramins XVI zu 4-Isopropyl-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (XVII): 13,4 g (0,05 Mol) des Hydrochlorids von XVI, Smp. 181°, werden in 50 ml Chloroform aufgeschwemmt und mit 50 ml verd. NaOH geschüttelt. Die Chloroformphase wird mit 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die so erhaltene Base XVI (12,1 g) löst man in 100 ml Nitrobenzol und erhitzt 15 Std. unter einem Strom trockenen Stickstoffs. Nach dem Abkühlen der dunkelgewordenen Lösung verdünnt man mit 100 ml Äther und extrahiert die basischen Bestandteile durch dreimaliges Ausschütteln mit je 20 ml verd. Salzsäure. Die vereinigten salzsauren Extrakte werden nochmals mit Äther ausgezogen und dann mit verd. NaOH alkalisch gemacht. Neuerliche Extraktion mit Methylenchlorid liefert 9,7 g basisches Produkt, das bei der Destillation 6,1 g (59,5%) 4-Isopropyl-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (XVII) liefert: farblose Flüssigkeit vom Sdp. 72–80°/0,1 Torr. IR.-Spektrum: Dublett bei 6,25/6,35 μ , starke Bande bei 6,75 μ .

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ON}$ (205,29) Ber. C 76,05 H 9,33% Gef. C 76,78 H 9,35%

XVII-Hydrochlorid: Farblose Schuppen aus Äthanol/Äther vom Smp. 191–193°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ONCl}$ (241,76) Ber. C 64,58 H 8,34 Cl 14,67% Gef. C 64,39 H 8,50 Cl 14,64%

Reduktion des Primärproduktes XX mit NaBH_4 zum Diamin XXI: 19,9 g (0,1 Mol) I werden mit 40 ml *n*-Propylamin und 50 ml Isopropanol 15 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man dampft im Vakuum scharf ein, löst den Rückstand in 100 ml Chloroform und schüttelt nacheinander mit 100 ml verd. NaOH und 10 ml Wasser aus. Die Chloroformlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft: 24,1 g dunkelgrünes Öl (BEILSTEIN-Probe schwach positiv). Man löst in 50 ml Methanol und gibt in der Siedhitze unter kräftigem Rühren tropfenweise eine Lösung von 6 g (0,15 Mol) NaBH_4 in 30 ml Wasser zu. Nach dem Abklingen der stürmischen Wasserstoffentwicklung kühlt man auf 20° ab und verdünnt mit 200 ml Wasser. Extraktion mit Chloroform liefert 24,5 g gelbes Öl, das im Hochvakuum fraktioniert wird: Fraktion 1: 1,7 g, Sdp. 90–114°/0,15 Torr (verworfen); Fraktion 2: 6,4 g, Sdp. 115–119°/0,15 Torr; Fraktion 3: 6,7 g, Sdp. 180–213°/0,25 Torr (Gef. N 7,30%; nicht näher untersucht).

Die Fraktion 2 besteht aus dem *Diamin XXI*.

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{ON}_2$ (264,40) Ber. C 72,68 H 10,67% Gef. C 71,98 H 10,69%

XXI-Dihydrochlorid: Aus Äthanol/Äther farblose Blättchen vom Smp. 256°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{ON}_2\text{Cl}_2$ (337,35) Ber. C 56,97 H 8,96 Cl 21,02% Gef. C 56,82 H 9,13 Cl 20,95%

SUMMARY

The reaction of 2-(2'-chloroethoxy)-acetophenone (I) with non-hindered primary aliphatic amines is shown to give 4-alkyl-5-methylene-2.3.4.5-tetrahydro-1.4-benzoxazepines (IV) which can be smoothly hydrogenated to the corresponding 5-methyl derivatives VI. Steric limitations of this ring closure are discussed.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung