

Reduktion mit Wasserstoff gefundene Temperaturabhängigkeit stimmt mit älteren Ergebnissen gut überein.

Institut für Metallurgie, Giessereikunde und metallische Werkstoffe
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

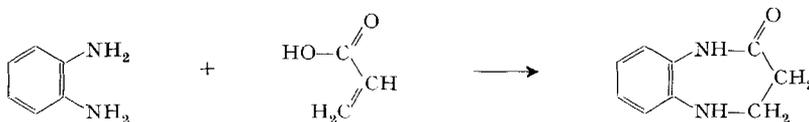
- [1] KAWASAKI *et al.*, A. I. Ch. E. Journal *8*, 48 (1962); B. B. L. SETH & M. U. ROSS, Trans. Met. Soc. AIME *233*, 180 (1965).
 [2] H. K. KOHL & H. J. ENGELL, Arch. Eisenhüttenwes. *34*, 411 (1963).
 [3] H. SCHENCK, Stahl und Eisen *75*, 682 (1955); L. v. BOGDANDY & W. JANKE, Z. Elektrochem. *61*, 1146 (1957); L. v. BOGDANDY & H. G. RIETER, Arch. Eisenhüttenwes. *29*, 603 (1958); L. v. BOGDANDY, *ibid.* *32*, 275 (1961); H. SCHENCK & H. P. SCHULZ, *ibid.* *31*, 691 (1960).
 [4] E. W. THIELE, Ind. Engng. Chemistry *31*, 916 (1939); E. WICKE, Z. Elektrochem. *60*, 774 (1956).
 [5] O. KNACKE, Arch. Eisenhüttenwes. *30*, 581 (1959); W. M. MCKEWAN, Trans. Met. Soc. AIME *218*, 2 (1960); *221*, 140 (1961); J. MOREAU *et al.*, Rev. Métall. *48*, 436 (1951).
 [6] J. MALDY, Mém. scient. Rev. Métall. *62*, 379 (1965).
 [7] J. GERLACH & O. KNACKE, Z. Erzbergbau Metallhüttenwes. *8*, 275 (1955).
 [8] K. J. LAIDLER, S. GLASSTONE & M. EYRING, J. chem. Physics *8*, 659 (1940).

201. Über eine neue allgemeine Synthese von 3,3-disubstituierten 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-onen durch Ringerweiterung 3,3-disubstituierter 1-(*o*-Aminophenyl)-azetidin-2-one

von Bruno J. R. Nicolaus, Elvio Bellasio, Giuseppe Pagani,
Luigi Mariani und Emilio Testa

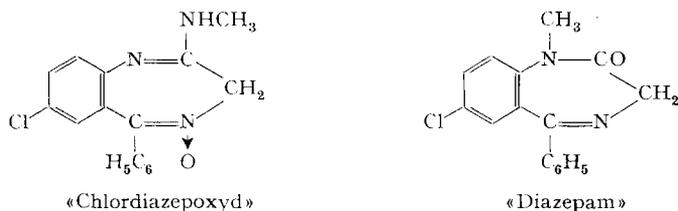
(13. IX. 65)

Einleitung. – Im Rahmen unserer systematischen Untersuchungen über die viergliedrigen Heterocyclen [1] haben wir vor kurzem eine neue allgemeine Synthese der 1-Alkyl- und 1-Aryl-azetidin-2-one [2] beschrieben. In Fortsetzung dieser Arbeit haben wir nun das chemische Verhalten der 3,3-disubstituierten 1-(*o*-Nitrophenyl)-azetidin-2-one sowie der daraus durch Reduktion erhältlichen 1-(*o*-Aminophenyl)-azetidin-2-one näher untersucht und sind dabei auf eine interessante Ringerweiterung der letzteren gestossen, welche bei den *o*-Aminophenylderivaten stattfindet und zu 3,3-disubstituierten 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-onen (VII) führt. Die 3,3-disubstituierten 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-one (VII) werden an dieser Stelle zum erstenmal beschrieben, während der Grundkörper dieser Reihe, das 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on, bereits von BACHMANN & HEISEY [3] in einer eindeutigen Reaktion durch Kondensation von *o*-Phenylendiamin und Acrylsäure erhalten wurde.



Die Struktur des Grundkörpers wurde von DAVOLL [4] durch Lithiumalanat-Reduktion zum 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-(benzo[b]1,4-diazepin) bestätigt, und zwar durch Vergleich des 1,5-Di-*p*-toluolsulfonats dieses letzteren mit dem Körper, welchen man aus *N,N'*-Di-(*p*-toluolsulfonyl)-*o*-phenylendiamin und 1,3-Dibrompropan erhält [5].

Die Kondensation eines *o*-Phenylendiamins mit einem Acrylsäurederivat stellt die meistverwendete Methode dar, um am C-Atom 3 unsubstituierte bzw. monosubstituierte Benzodiazepin-2-one herzustellen. So wurden z. B. das 4-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on [4] und das 4,7,8-Trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on [6] synthetisiert, während es bis heute an einer allgemeinen Methode zur Herstellung der 3,3-disubstituierten Abkömmlinge fehlte. Die Verbindungen VII schienen uns auch in pharmakologischer Hinsicht interessant, insbesondere wenn man die Analogie betrachtet, welche zwischen unseren Heterocyclen VII und «Chlordiazepoxyd» bzw. «Diazepam» besteht.



Aus der Vielfalt der in letzter Zeit entwickelten Substanzen mit psychotroper Wirkung hat «Chlordiazepoxyd» in der ärztlichen Praxis eine besondere grosse Verbreitung gefunden. Es sind seither eine beträchtliche Anzahl siebengliedriger Heterocyclen hergestellt und pharmakologisch geprüft worden. Aber unseres Wissens wurde noch nicht eingehend untersucht, in welchem Ausmass die Lage der Stickstoffatome die pharmakologische Wirkung beeinflusst und wie sich innerhalb dieser Reihe die Quartärisierung des C-Atomes 3 auswirkt.

Synthese und Eigenschaften der 3,3-disubstituierten Benzodiazepin-2-one VII. – Werden die α,α -disubstituierten β -Brompropionsäurechloride III, die, wie wir früher beschrieben haben, leicht aus den α,α -disubstituierten β -Lactonen I zu erhalten sind [7], mit Nitroanilin in Pyridin erhitzt, so erhält man über die intermediär entstehenden α,α -disubstituierten β -Brompropionsäureamide die 3,3-disubstituierten 1-Nitrophenyl-azetidin-2-one. Diese Reaktion wurde mit gutem Erfolg mit den drei Nitroanilinen (*ortho*, *meta* und *para*), mit 2-Nitro-4-brom- und mit 2-Nitro-5-brom-anilin durchgeführt. Die erhaltenen 1-Nitrophenyl-azetidin-2-one sind teils flüssig, teils fest. Die festen Abkömmlinge können aus einem Alkohol umkristallisiert werden und besitzen scharfe Schmelzpunkte, die flüssigen Vertreter können ohne Zersetzung im Vakuum destilliert werden. Alle Verbindungen, die wir in Händen hatten, sind farblos, lösen sich gut in Äther, Benzol und Chloroform und sind naturgemäss unlöslich in H₂O. Die Konstitution der 1-Nitrophenyl-azetidin-2-one geht aus der Bruttoformel, aus dem Verhalten bei der Reduktion und aus den charakteristischen IR.-Spektren (vgl. Fig. 1) eindeutig hervor; letztere zeigen nämlich Absorptionsbanden bei 1740–1775 cm⁻¹ (C=O stretching), 1500–1540 cm⁻¹ (NO₂ asymm), 1338–

1370 cm^{-1} (NO_2 symm), 850–870 cm^{-1} (C–N mode), sowie die üblichen Absorptionsbanden des di- bzw. trisubstituierten Phenylkerns. Das Frequenzintervall bei 1740–1775 cm^{-1} entspricht einer C=O-stretching-Schwingung eines viergliedrigen Lactams [8]. Charakteristisch für diese Nitroverbindungen ist das Auftreten einer scharfen Bande im Frequenzbereich 850–870 cm^{-1} , welche nach BELLAMy [8] und weiteren Autoren [9] dem C–N mode zugeordnet werden kann.

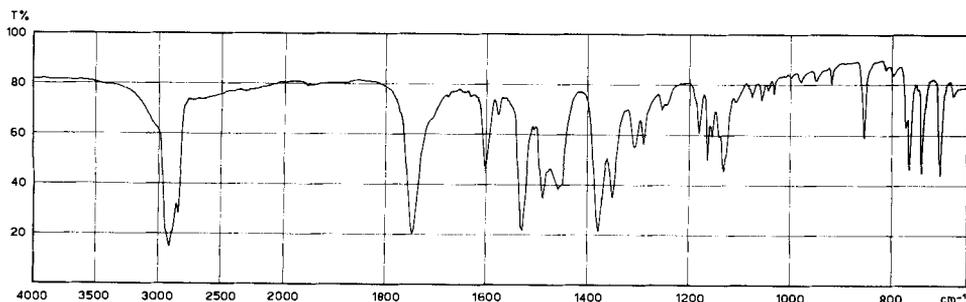
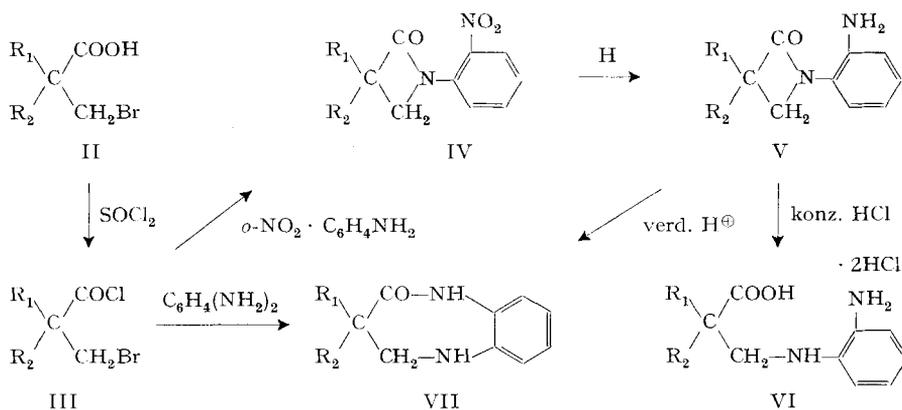


Fig. 1. IR.-Spektrum von 3-Äthyl-3-phenyl-1-(o-nitrophenyl)-azetidin-2-on (IV; $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$) in Nujol



Durch Behandlung mit katalytisch erregtem Wasserstoff wird die Nitrogruppe der 1-Nitrophenyl-azetidin-2-one (IV) in die Aminogruppe verwandelt. Die entstandenen 1-Aminophenyl-azetidin-2-one (V) sind teils flüssig, teils fest. Die festen Abkömmlinge können aus Äthanol oder Ligroin umkristallisiert werden und schmelzen scharf, die flüssigen Vertreter lassen sich, mit Ausnahme der im Phenylkern bromierten Derivate (Tab. 2, Nr. 6–7), unzersetzt im Vakuum destillieren. Alle Verbindungen, die wir in Händen hatten, sind farblos, lösen sich gut in lipophilen Lösungsmitteln, sind Wasser-unlöslich, lösen sich aber dank der Gegenwart der schwach basischen, primären Aminogruppe in Mineralsäuren. Der Konstitutionsbeweis der 1-Aminophenyl-azetidin-2-one stützt sich auf die Bruttozusammensetzung, das Verhalten bei der Hydrolyse und auf die IR.- (vgl. Fig. 2) und NMR.-Spektren. Die IR.-Spektren zeigen Absorptionsbanden bei 3300–3400 cm^{-1} (NH stretching), 1715–1735 cm^{-1} (C=O stretching), sowie die üblichen Absorptionsbanden des di- bzw. trisubstituierten Phenylkerns. Erwäh-

nenswert ist die Erniedrigung der C=O-stretching-Schwingung dieser Verbindungen im Vergleich zu derjenigen der entsprechenden Nitroderivate. Das NMR.-Spektrum¹⁾ von 3-Äthyl-3-phenyl-1-(*o*-aminophenyl)-azetidin-2-on (XVII) zeigt 1 Singlett bei δ 7,37 (5 H; $-\text{C}_6\text{H}_5$); 1 Multipllett bei δ 6,77 (4 H; $-\text{C}_6\text{H}_4-$); 1 Singlett bei δ 4,75 (2 H; $-\text{NH}_2$); 1 Multipllett bei δ 3,81 (2 H; $\text{CH}_2-\text{N}-\text{CO}-$); 1 Quadruplett bei δ 2,08 (2 H; $\text{>C}-\text{CH}_2$) und 1 Tripllett bei δ 0,98 (3 H; CH_3).

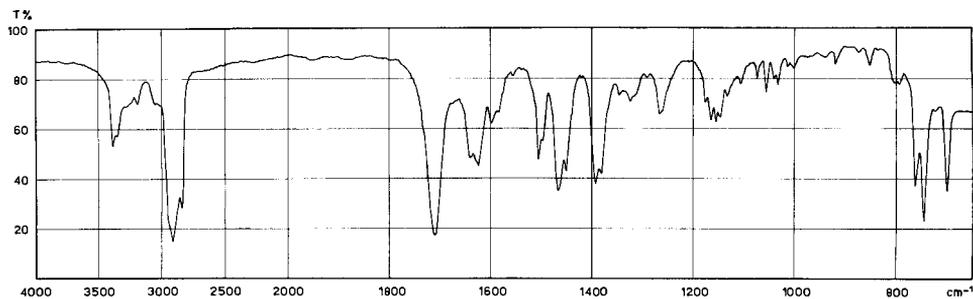


Fig. 2. IR.-Spektrum von 3-Äthyl-3-phenyl-1-(*o*-aminophenyl)-azetidin-2-on
(V; $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$) in Nujol

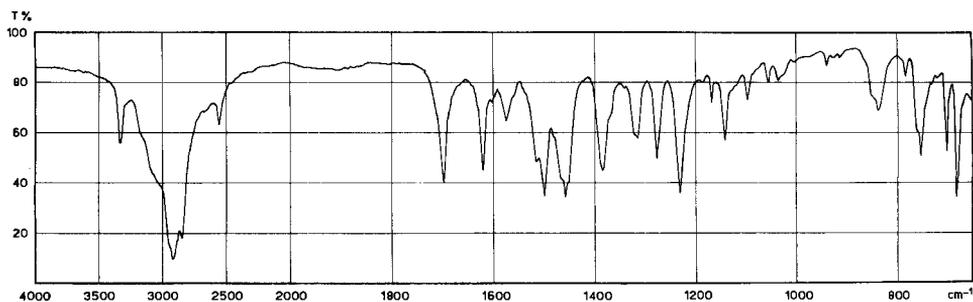
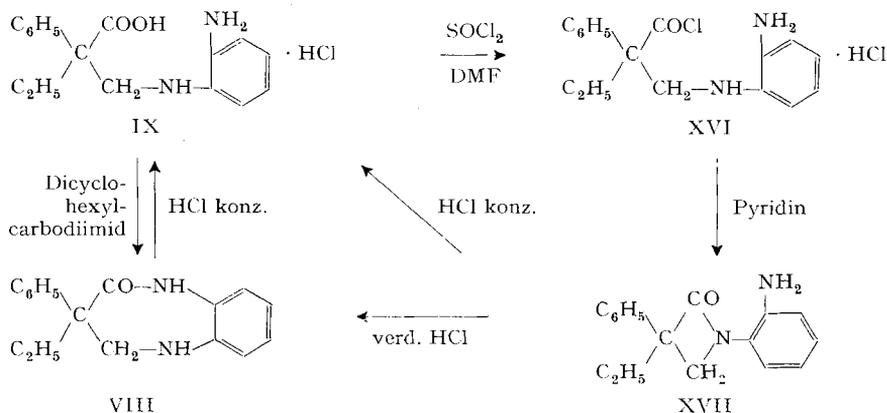


Fig. 3. IR.-Spektrum von α,α -Diphenyl- β -(*o*-aminoanilino)-propionsäure-hydrochlorid
(VI; $R_1 = R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$) in Nujol

Beim Behandeln mit siedender konzentrierter Salzsäure wird der viergliedrige Lactamring erwartungsgemäss unter Entstehung der entsprechenden α,α -disubstituierten β -Aminoanilino-propionsäure-hydrochloride aufgespalten. Diese sind feste, farblose Verbindungen, welche sich aus Äthanol oder Äthanol-Benzol umkristallisieren lassen und in Wasser leicht löslich sind. Beim Neutralisieren der konzentrierten wässrigen Lösung dieser Hydrochloride fallen die inneren Salze der Aminosäuren aus. Die Struktur dieser Verbindungen geht aus ihrem Herstellungsweg, aus dem Vorhandensein einer titrierbaren Carboxylgruppe, einer primären und einer sekundären Aminogruppe, aus den nachfolgend erwähnten Ringschlussreaktionen sowie aus den IR.-Spektren (vgl. Fig. 3) eindeutig hervor. Durch Behandlung der 3,3-disubstitu-

¹⁾ Alle NMR.-Spektren wurden mit einem Spektrographen VARIAN, Mod. A-60, in CDCl_3 bei 60 Mc/s aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard werden in δ -Einheiten (Teile/Million) angegeben. Im Fall von Multiplctten wird die zentrierte Verschiebung angegeben.

ierten 1-(*o*-Aminophenyl)-azetidin-2-one (V) mit verd. Säuren erhält man, neben kleineren oder grösseren Mengen der gegebenenfalls als Nebenprodukte anfallenden α, α -disubstituierten β -(*o*-Aminoanilino)-propionsäure-hydrochloride (VI), durch Ring-erweiterung die entsprechenden 3,3-disubstituierten 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-(benzo-[b]1,4-diazepin)-2-one (VII). Nachfolgend wird der Mechanismus dieser Umlagerung erörtert. Diejenigen 1-Aminophenyl-azetidin-2-one, welche die primäre Aminogruppe in *meta*- oder *para*-Stellung enthalten (vgl. Tab. 2, Nr. 8 und 9), werden von Salzsäure bloss zu den entsprechenden Aminosäuren hydrolysiert.



Durch Behandlung des α -Äthyl- α -phenyl- β -(*o*-aminoanilino)-propionsäure-hydrochlorides (IX) mit Thionylchlorid und Dimethylformamid (DMF) entsteht das entsprechende Säurechlorid XVI, welches durch Einwirkung von kochendem Pyridin in das 3-Äthyl-3-phenyl-1-(*o*-aminophenyl)-azetidin-2-on (XVII) übergeht. Dicyclohexyl-carbodiimid hingegen verwandelt das α -Äthyl- α -phenyl- β -(*o*-aminoanilino)-propionsäure-hydrochlorid (IX) in das zugehörige 3-Äthyl-3-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (VIII). Dieselbe Verbindung wird, wenn auch nur in sehr niedrigen Ausbeuten, durch Umsetzung des entsprechenden α, α -disubstituierten β -Brompropionsäurechlorids mit *o*-Phenylendiamin in Pyridinlösung erhalten. Dieses Verhalten ist allen Verbindungen, die wir in Händen hatten, gemeinsam. Die Aminosäurehydrochloride VI werden auch durch salzsaure Hydrolyse der Benzodiazepinone VII (vgl. VIII \rightarrow IX) erhalten.

Die Tatsache, dass aus IX über das Säurechlorid XVI das Aminophenyl-azetidinon XVII und nicht das Benzodiazepinon VIII entsteht, ist überraschend; es wäre doch anzunehmen, dass die Bildung des Siebenringes gegenüber dem sicher gespannten Vierring bevorzugt sei, und ferner dass die Acylierungsgeschwindigkeit einer primären Aminogruppe grösser als diejenige einer sekundären sei [10]. Dass der Ringschluss trotzdem zum gespannten Vierring führt, beruht vermutlich auf der bedeutenden Änderung der Valenzwinkel in diesen Derivaten, was die Bildung des Ringsystems erleichtert (THORPE-INGOLD-Effekt) [11]; andererseits dürften gewisse Momente kinetischer Natur eine Rolle spielen [12]. Dass die Wasserabspaltung unter der Einwirkung von Dicyclohexyl-carbodiimid von der Aminosäure IX zum Benzodiazepinon VIII und nicht zum Azetidinon führt, dürfte auf der sterischen Hinderung der sekundären

sorptionsbanden bei 3160 cm^{-1} (N–H), 1570 cm^{-1} (C=O) und 1440 cm^{-1} (NO), welche mit der vorgeschlagenen Formulierung in Einklang sind. Durch Einwirkung von Zn in Eisessig wird die Nitrosoverbindung IV in das Hydrazin XV übergeführt, welches eine primäre Aminogruppe enthält und dessen IR.-Spektrum Absorptionsmaxima bei $3400\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ (NH_2), 3150 cm^{-1} (NH) und 1680 cm^{-1} (C=O) aufweist. Das Benzodiazepinon VIII wird von Fe^{III} -Chlorid zum 3-Äthyl-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (XIII) oxydiert. Letztere Verbindung enthält ein praktisch nicht mehr basisches Stickstoffatom (Titration mit Perchlorsäure in Eisessig) und weist im IR.-Spektrum Absorptionsbanden bei 3100 cm^{-1} (NH), 1690 cm^{-1} (C=O) und 1665 cm^{-1} (C=N) auf (vgl. Fig. 6). Das Dehydroderivat XIII ist gegen Wasserstoff in Gegenwart von Platin oder Palladium in Eisessig bei Normaldruck völlig beständig, so dass kein Tetrahydrobenzodiazepinon durch Hydrierung regeneriert werden kann. Die Struktur der erhaltenen Benzodiazepinone VIII geht also aus ihrer Synthese, aus dem oben geschilderten chemischen Verhalten, sowie aus den charakteristischen IR. und NMR.-Spektren eindeutig hervor. Das IR.-Spektrum von 3-Äthyl-3-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (VIII) (vgl. Fig. 4) entspricht sehr gut demjenigen des analogen am C-3 unsubstituierten, eingangs bereits erwähnten 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-ons (vgl. Fig. 5) von BACHMAN & HEISEY [3].

Wegen seiner etwas besseren Löslichkeit in CDCl_3 wurde als Prototyp der Reihe für die Aufnahme des NMR.-Spektrums¹⁾ das 3,3-Dipropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (VII; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = n\text{-C}_3\text{H}_7$) gewählt. Dieses zeigt 1 Sing-

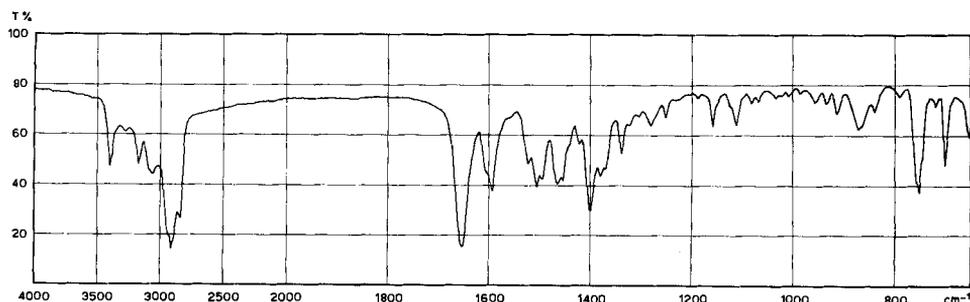


Fig. 4. IR.-Spektrum von 3-Äthyl-3-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (VIII) in Nujol

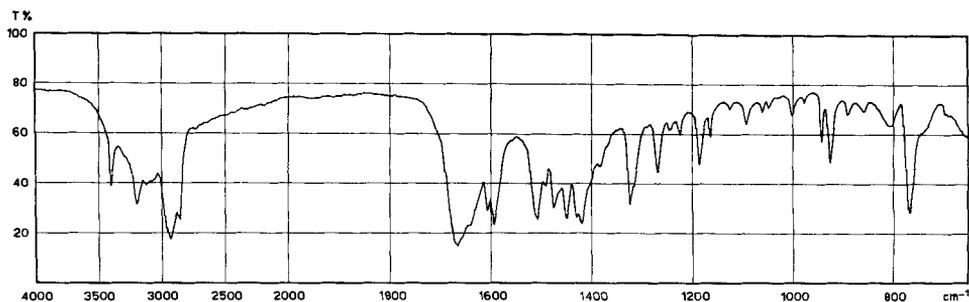


Fig. 5. IR.-Spektrum von 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on in Nujol

lett bei δ 8,05 (1 H; CO-NH); 1 Multipllett bei δ 6,74 (4 H; $-\text{C}_6\text{H}_4-$); 1 Singlett bei δ 3,95 (1 H; basisches NH); 1 Singlett bei δ 3,20 (2 H; $>\text{C}-\text{CH}_2$); 1 Multipllett bei δ 1,62 (8 H; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) und 1 Multipllett bei δ 0,90 (6 H; CH_3-).

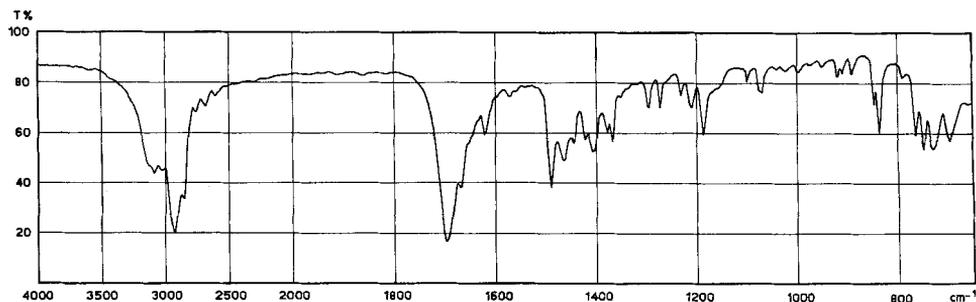
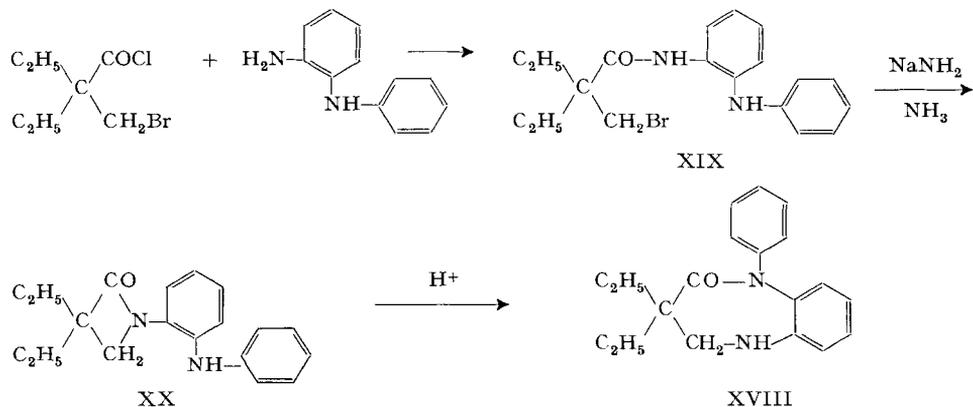


Fig. 6. IR.-Spektrum von 3-Äthyl-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (XIII) in Nujol

Das zum Vergleich aufgenommene NMR.-Spektrum von 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on zeigt 1 Singlett bei δ 8,90 (1 H; CO-NH), 1 Multipllett bei δ 6,87 (4 H; $-\text{C}_6\text{H}_4-$), 1 Singlett bei δ 3,90 (1 H; basisches NH), 1 Tripllett bei δ 3,63 (2 H; CH_2CO) und 1 Tripllett bei δ 2,70 (2 H; $-\text{N}-\text{CH}_2$). Beide NMR.-Spektren zeigen eine Bande mit einem δ -Wert von 8,05 bzw. 8,90, die wir dem praktisch nicht abgeschirmten Proton der Säureamidgruppierung zuordnen und die im NMR.-Spektrum des 1-Aminophenyl-azetidinons (V) erwartungsgemäss fehlt.

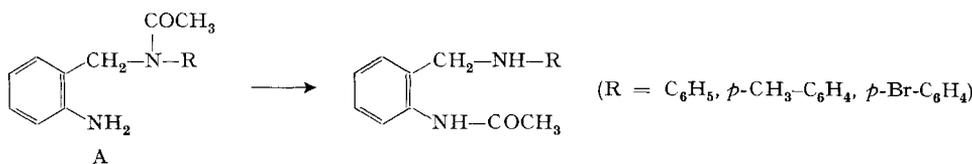


Die Herstellung des interessanten 1-Phenyl-3,3-diäthyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-ons (XVIII) erfolgte analog über α, α -Diäthyl- β -brompropionsäure-(*o*-anilinophenyl)-amid (XIX) und 1-(*o*-Anilinophenyl)-3,3-diäthyl-azetidin-2-on (XX).

Es scheint uns erwähnenswert, dass die Ringerweiterung auch im Fall eines so schwach basischen und so stark sterisch behinderten Stickstoffatoms wie bei der Verbindung XX stattfindet. Das Anilid XIX, das gut aus Äthanol kristallisiert, geht unter Einwirkung von Natriumamid in flüssigem Ammoniak in das viergliedrige

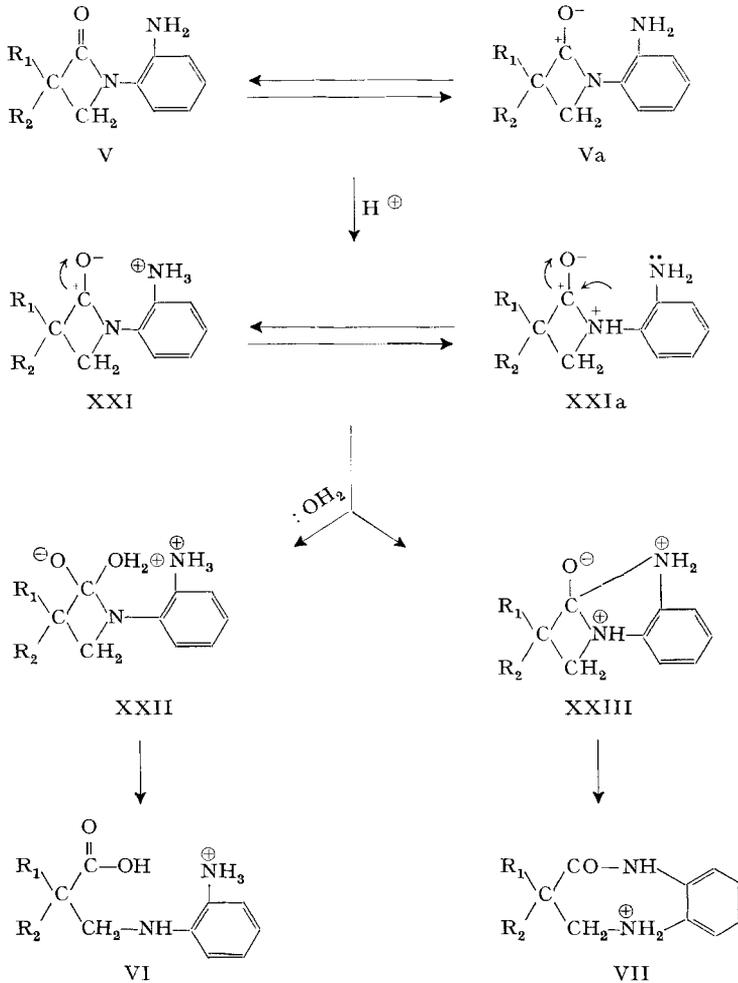
Azetidinon XX über. Dieses ist flüssig und im Vakuum destillierbar. Seine β -Lactamstruktur stützt sich auf die Herstellungsweise, die Bruttozusammensetzung und zur Hauptsache auf das IR.-Spektrum, welches die Absorptionsbande bei 1730 cm^{-1} (C=O) des Carbonyls eines viergliedrigen Lactams aufweist. Die Verbindung XX wird, was wiederum für ihre Azetidinonstruktur spricht, von Salzsäure in das siebengliedrige stabilere Benzodiazepinon XVIII umgelagert. Dieses kristallisiert aus Isopropyläther in schönen Nadeln und weist im IR.-Spektrum Banden bei 3300 cm^{-1} (NH), 1660 cm^{-1} (C=O), 760 cm^{-1} und 690 cm^{-1} (C–H) auf, welche mit der vorgeschlagenen Formulierung im Einklang stehen.

Mechanismus der Ringerweiterung. – Mehrere Forscher haben bereits erkannt, dass Amide aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren durch Erhitzen mit den Salzen primärer und sekundärer Amine umamidiert werden [13]. So entstehen zum Beispiel aus N-Äthyl-N-acetylanilin und Anilin-hydrochlorid bei 210° 78,8% Acetanilid und 90,2% N-Äthylanilin [14]. SMITH & ADKINS haben für solche intermolekulare Aminolysen von Amiden [15] für die verschiedenen Amine folgende Reaktivitätsreihe aufgestellt: primäre unverzweigte > primäre verzweigte \approx sekundäre \gg aromatische Amine. Diese Resultate sind im Einklang mit neueren Bestimmungen der nucleophilen Reaktivität der Amine bei der Aminolyse von Estern [16]. In der Literatur findet man selten Fälle von intramolekularen Aminolysen von Amiden, welche naturgemäss sowohl im Sinne von Umlagerungen wie im Sinne von Aminabspaltungen verlaufen können. Die Umlagerungen sind mit $N \rightarrow N'$ Acylwanderungen verbunden, während die Aminabspaltungen unter Bildung von cyclischen Lactamen vor sich gehen [16] [17]. Von den wenigen bekannten Fällen von intramolekularen Aminolysen von Amiden erwähnen wir das klassische Beispiel der *o*-Amino-N-acetylbenzylamine A (WIDMANN [18]), die Umlagerungen von N-Acetyl-N-phenylthioharnstoff [19], von N-Benzoyl-N-phenyläthylendiamin zu N-Benzoyl-N'-phenyläthylendiamin und von N,N-Dibenzoyl-äthylendiamin zu N,N'-Dibenzoyl-äthylendiamin [20]. Die treibende Kraft aller dieser Aminolysen von Amiden besteht in der unterschiedlichen Basizität beider Stickstoffatome, wobei der Acylrest meist vom stärker basischen zum schwächer basischen Stickstoff wandert.



Zur Bildung der 3,3-disubstituierten 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-one (VIII) durch intramolekulare Umamidierung der entsprechenden 1-(*o*-Aminophenyl)-azetidin-2-one (V) stellen wir vorerst folgende Tatsachen fest: Die Umlagerung erfolgt weder in neutralem (Schmelzen der Azetidinone V bei normalem Druck oder im Vakuum oder Erhitzen derselben in einem unpolaren Lösungsmittel (Benzol, Toluol, Chlorbenzol)) noch im alkalischen Medium. Einwirkung von Natriumäthylat in kochendem Äthanol führt die Azetidinone V in die Salze der entsprechenden Aminosäuren VI über. Die Umlagerung findet nur beim Erhitzen in wässriger Salzsäure verschiedener Konzentration, in wasserfreiem Äthanol bzw. Isopropanol bei

Gegenwart von HCl und in Eisessig statt. Die Aminosäuren VI sind Nebenprodukte, aber nicht Zwischenprodukte der Umlagerung; durch Behandlung von VI mit verd. Salzsäure erhält man nämlich *keine* Benzodiazepinone. Diese können aus VI, wie schon erwähnt, durch Einwirkung von Dicyclohexyl-carbodiimid erhalten werden. Wir glauben deshalb für die Umlagerung folgenden Reaktionsmechanismus vorschlagen zu können, welcher ein Spezialfall eines nucleophilen Angriffs auf eine polarisierte Carbonylgruppierung darstellt:



Die Einwirkung von Säure führt V in das System XXI über, in welchem wir analog zum allgemeinen Mechanismus der sauren Hydrolyse von Amidn [21] eine Teilprotonierung des Imidstickstoffes annehmen (XXIa). Die Aminoazetidinone V sind schwache Basen, ihre Salze dürften deshalb im Gleichgewicht mit den undissoziierten Basen stehen. Durch nucleophilen Angriff der primären Aminogruppe auf die polarisierte Carbonylgruppe entstehen aus XXIa über die mutmassliche bicyclische Zwi-

schenverbindung XXIII die Benzodiazepinone VII. Durch nucleophilen Angriff von Wasser bilden sich aus XXI über die Zwischenverbindung XXII als Konkurrenzreaktion die Aminosäuren VI. Nach diesem Reaktionsschema ist somit für die Entstehung der Benzodiazepinone die Gegenwart einer nicht protonierten Aminogruppe notwendig. Säure ist andererseits notwendig, um die Polarisierung der Carbonylgruppe herbeizuführen. Diese Hypothese erklärt, warum in stark saurem Medium, in welchem die Aminogruppe durch Salzbildung weitgehend deaktiviert wird, die Hydrolyse zur Hauptreaktion wird und man an Stelle der Benzodiazepinone (VII) die Aminosäuren (VI) erhält.

Obwohl auch in unserem Fall die Umamidierung vom stärker basischen zum schwächer basischen Stickstoff abläuft, glauben wir im Gegensatz zu den eingangs besprochenen intramolekularen Aminolysen von Amiden, dass die treibenden Kräfte der Umlagerung, mehr als der Basizitätsunterschied, die ausgeprägte Unbeständigkeit der gespannten viergliedrigen Lactame [2] in saurem Medium und ihr hoher Energieinhalt sind. Dieser Sachverhalt wird von der bemerkenswerten Beständigkeit der Benzodiazepinone in saurer Lösung, vom tieferen Energieinhalt des siebengliedrigen Rings und von der günstigen sterischen Lage der Aminogruppe weiter unterstützt.

Unseres Wissens ist dies der erste Fall einer intramolekularen Umamidierung, welche zugleich von einer Ringverweiterung eines viergliedrigen zu einem siebengliedrigen Ringssystem begleitet wird.

Wir danken Fr. Dr. W. ZANICHELLI für die fleissige Hilfe bei der Redaktion des Manuskriptes. Die Analysen bzw. die Aufnahmen der IR.- und NMR.-Spektren sind in unserem organisch-analytischen (Dr. G. PELIZZA), mikroanalytischen (Herr A. RESTELLI) und physikalisch-chemischen Laboratorium (Dr. G. G. GALLO) durchgeführt worden. Wir danken Herrn Dr. C. R. PASQUALUCCI und Herrn G. TUAN für die wertvolle Hilfe bei der Interpretation der IR.- und Dr. G. GALLO und Dr. A. VIGEVANI bei derjenigen der NMR.-Spektren.

Experimenteller Teil

Die hergestellten 3,3-disubstituierten 1-Nitrophenyl-azetidin-2-one, 1-Aminophenyl-azetidin-2-one und die 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-(benzo[*b*]1,4-diazepin)-2-one (VII) sind in den Tabellen 1, 2 und 3 zusammengestellt. Ausführlich beschrieben wird nur die Synthese je eines Beispiels pro Typ sowie einiger im Text speziell erwähnter Verbindungen.

Die IR.-Spektren wurden im Bereich von 4000 bis 650 cm^{-1} mittels eines PERKIN-ELMER-Spektrophotometers, Mod. 21 «double beam» mit Natriumchlorid-Optik, in Nujol-Aufschlammung wenn fest, ohne Lösungsmittel wenn flüssig, aufgenommen.

3,3-Disubstituierte 1-Nitrophenyl-azetidin-2-one. – *3-Äthyl-3-phenyl-1-(o-nitrophenyl)-azetidin-2-on* (Tab. 1, Nr. 4): 15,05 g *o*-Nitroanilin werden in 230 ml wasserfreiem (wfr.) Pyridin gelöst und bei 0° tropfenweise mit 30 g α -Äthyl- α -phenyl- β -brompropionsäurechlorid [7] versetzt. Man rührt die Reaktionsmischung 1 Std. bei 0° und hierauf $3\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss. Am darauffolgenden Tag kühlt man auf 0° und filtriert vom Pyridin-hydrochlorid bzw. -hydrobromid ab. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und das zurückgebliebene Öl in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mit 10-proz. Salzsäure, dann mit Wasser gut ausgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wird mit Petroläther verrieben, wobei es erstarrt, und abfiltriert. Das erhaltene 3-Äthyl-3-phenyl-1-(*o*-nitrophenyl)-azetidin-2-on (IV; $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$) wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Analytische Daten vgl. Tabelle 1.

3,3-Disubstituierte 1-Aminophenyl-azetidin-2-one. – *3-Äthyl-3-phenyl-1-(o-aminophenyl)-azetidin-2-on* (Tab. 2, Nr. 4): 15 g 3-Äthyl-3-phenyl-1-(*o*-nitrophenyl)-azetidin-2-on in 250 ml Äthanol werden in Gegenwart von 0,5 g PtO_2 bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Sobald die Aufnahme zum Stillstand kommt, filtriert man vom Katalysator ab, dampft das Filtrat im

Tabelle 1. 3,3-Disubstituierte 1-Nitrophenyl-azetidin-2-one

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Bruttoformel	Sdp. °C/Torr	Ausbeute
								Smp. °C (Krist. aus)	% d. Th.
1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	NO ₂	H	H	H	C ₁₃ H ₁₆ O ₃ N ₂ (248,27)	150–160/0,4	97
2	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	NO ₂	H	H	H	C ₁₅ H ₂₀ O ₃ N ₂ (276,47)	165–175/0,4	98
3	C ₆ H ₅	CH ₃	NO ₂	H	H	H	C ₁₆ H ₁₄ O ₃ N ₂ (282,28)	175–180/0,2	69
4	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	NO ₂	H	H	H	C ₁₇ H ₁₆ O ₃ N ₂ (296,31)	96–97 (Isopropanol)	93
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NO ₂	H	H	H	C ₂₁ H ₁₆ O ₃ N ₂ (344,35)	170–171 (Isopropanol)	75
6	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	NO ₂	H	Br	H	C ₁₇ H ₁₅ O ₃ N ₂ Br (375,22)	86–88 (Äthanol)	59
7	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	NO ₂	H	H	Br	C ₁₇ H ₁₅ O ₃ N ₂ Br (375,22)	130–132 (Äthanol)	55
8	C ₆ H ₅	CH ₃	H	NO ₂	H	H	C ₁₆ H ₁₄ O ₃ N ₂ (282,28)	97–99 (Äthanol)	68
9	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	NO ₂	H	C ₁₆ H ₁₄ O ₃ N ₂ (282,28)	144–146 (Äthanol)	67

Tabelle 2. 3,3-Disubstituierte 1-Aminophenyl-azetidin-2-one

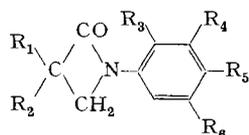
Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Bruttoformel	Smp. °C (Krist. aus)	Ausbeute
								Sdp. °C/Torr	% d. Th.
1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	NH ₂	H	H	H	C ₁₃ H ₁₈ ON ₂ (218,28)	74–75 (Ligroin)	49
2	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	NH ₂	H	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ON ₂ (246,33)	150–160/0,4	49
3	C ₆ H ₅	CH ₃	NH ₂	H	H	H	C ₁₆ H ₁₆ ON ₂ (252,29)	160–170/0,6; 80–82	68
4	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	NH ₂	H	H	H	C ₁₇ H ₁₈ ON ₂ (266,33)	160–165/0,2; 62–63	75
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH ₂	H	H	H	C ₂₁ H ₁₈ ON ₂ (314,37)	100–102 (Äthanol)	73
6	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	NH ₂	H	Br	H	C ₁₇ H ₁₇ ON ₂ Br (345,23)	a)	—
7	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	NH ₂	H	H	Br	C ₁₇ H ₁₇ ON ₂ Br (345,23)	a)	—
8	C ₆ H ₅	CH ₃	H	NH ₂	H	H	C ₁₆ H ₁₆ ON ₂ (252,30)	148–150 (Äthanol)	75
9	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	NH ₂	H	C ₁₆ H ₁₆ ON ₂ (252,30)	157–159 (Äthanol)	72

a) Das Produkt liess sich bei 180° und 0,1 Torr nicht unzersetzt destillieren; es wurde deshalb roh eingesetzt.

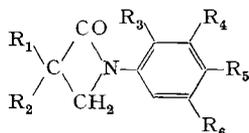
Tabelle 3. 3,3-Disubstituierte 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-one

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Bruttoformel	Smp. °C (Krist. aus)	Methode	Ausbeute
							(s. Tab. 4)	% d. Th.
1	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	C ₁₃ H ₁₈ ON ₂ (218,28)	211–213 (Äthanol)	B	58
2	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	H	C ₁₅ H ₂₂ ON ₂ (246,33)	171–173 (Isopropanol)	B	74
3 ^{a)}	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	C ₁₆ H ₁₇ ON ₂ Cl (288,75)	288–231 (Isopropanol)	B	85
4	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	C ₁₇ H ₁₈ ON ₂ (266,33)	143–145 (Ligroin)	B	88
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	C ₂₁ H ₁₈ ON ₂ (314,37)	206–207 (Äthanol)	alkalisch	11
6	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	Br	H	C ₁₇ H ₁₇ ON ₂ Br (345,23)	167–170 (Benzol-Petroläther)	C	28
7 ^{b)}	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	H	Br	C ₁₇ H ₁₈ ON ₂ BrCl (381,69)	162–164 (Eisessig)	C	36

a) Hydrochlorid.

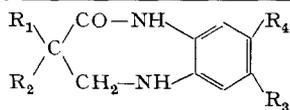


Elementaranalyse								IR.-Spektren (cm ⁻¹)				
Berechnet %				Gefunden %				C=O	C-H	NO ₂		C-N
C	H	N	Br	C	H	N	Br			symm.	asymm.	
62,88	6,49	11,28	—	63,01	6,10	10,97	—	1770	780, 745	1540	1380	855
65,16	7,29	10,13	—	65,02	7,45	10,00	—	1775	780, 750	1530	1370	850
68,07	4,99	9,92	—	68,20	5,11	9,80	—	1760	775, 700	1530	1370	855
68,90	5,44	9,45	—	68,62	5,49	9,60	—	1760	765, 700	1530	1375	853
73,24	4,68	8,13	—	73,23	4,80	7,98	—	1740	780, 750, 700	1515	1340	853
54,41	4,02	7,46	21,29	54,47	4,25	7,60	21,40	1740	820, 760, 705	1510	1350	870
54,41	4,02	7,46	21,29	54,32	4,18	7,42	21,35	1770	830, 755, 700	1530	1350	860
68,07	4,99	9,92	—	68,25	5,05	10,07	—	1765	735, 700	1530	1370	860
68,07	4,99	9,92	—	67,98	5,26	10,10	—	1750	850, 750, 700	1500	1338	850



Elementaranalyse						IR.-Spektren (cm ⁻¹)			
Berechnet %			Gefunden %			N-H	C=O	C-H	
C	H	N	C	H	N				
71,52	8,31	12,83	71,84	8,30	12,60	3370	1715	750	
73,13	8,99	11,37	73,33	9,17	11,54	3350	1725	743	
75,56	6,33	11,01	75,39	6,44	11,28	3400	1730	754, 700	
76,65	6,81	10,51	76,91	6,91	10,51	3400	1732	745, 700	
80,82	5,77	8,90	79,95	6,00	8,71	3400	1735	752, 693	
—	—	4,06	—	—	3,25 ^{b)}	3400	1730	790, 760, 700	
—	—	4,06	—	—	3,38 ^{b)}	3400	1725	825, 765, 700	
76,16	6,38	11,10	76,04	6,53	11,25	3400–3300	1720	772, 700	
76,16	6,38	11,10	76,30	6,54	11,29	3300	1720	822, 700, 703	

^{b)} Die Analysenwerte beziehen sich auf das Rohprodukt. Gehalt an basischem Stickstoff bestimmt durch Titration mit Perchlorsäure in Eisessig.



Elementaranalyse						IR.-Spektren (cm ⁻¹)				
Berechnet %			Gefunden %			N-H	NH ₂ ⁺	C=O	C-H	Andere Banden
C	H	N	C	H	N					
71,52	8,31	12,83	71,44	8,60	12,61	—	2400–2650	1670	776, 790	1620
73,13	8,99	11,37	73,09	9,14	11,50	3340, 3140	—	1640	742	—
66,54	5,93	9,70	66,56	6,05	9,55	—	2300–2600	1650	800, 756, 694	1615
76,65	6,81	10,51	76,42	6,47	10,58	3400, 3200	—	1670	752, 700	—
80,22	5,77	8,90	79,95	6,05	9,03	4300, 3180	—	1660	737, 700	—
59,13	4,96	8,11	60,19	5,05	8,33	3350, 3170	—	1650	800, 750, 700	—
53,49	4,75	7,33	53,54	4,94	7,33	—	2400–2600	1665	793, 756, 696	1610

Vakuum ein und destilliert das erhaltene Öl im Kugelrohr. Das analysenreine Produkt (V ; $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = C_2H_5$) erstarrt nach einigen Tagen zu einer kristallinen Masse. Analytische Daten vgl. Tabelle 2.

Herstellung der 3,3-disubstituierten 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-one (VII) aus den 3,3-disubstituierten 1-(o-Aminophenyl)-azetidin-2-onen. – 3-Äthyl-3-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (Tab. 3, Nr. 4). – Methode A: 0,5 g 3-Äthyl-3-phenyl-1-(o-aminophenyl)-azetidin-2-on wird in 5 ml H_2O unter Zusatz von 1,95 ml 10,6-proz. Salzsäure (3 Äquivalente) gelöst. Die klare Lösung wird 4 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei sie sich nach kurzer Zeit rosarot färbt. Nach ca. 2 Std. fängt die Abscheidung des Benzodiazepinonhydrochlorides an. Man filtriert letzteres in der Kälte ab und wäscht es gründlich mit Aceton und Äther. Aus wfr. Äthanol erhält man 0,5 g VII-Hydrochlorid vom Smp. 218–219°. IR.-Spektrum: Banden bei 2400–2650 cm^{-1} (NH_2^+), 1650 cm^{-1} ($C=O$), 800, 760, 705 cm^{-1} (C–H) und 1620 cm^{-1} .

$C_{17}H_{19}ON_2Cl$ (302,79) Ber. N 9,26 Cl 11,72% Gef. N 9,31 Cl 12,02%

Das erhaltene Hydrochlorid wird in wenig H_2O aufgeschlämmt, mit verd. Natronlauge alkalisch gestellt und mit Äther ausgezogen. Nach Eindampfen des Lösungsmittels erhält man die Benzodiazepinon-Base, welche aus Äthanol umkristallisiert wird. Analytische Daten vgl. Tabelle 3.

Methoden B und E (s. Tab. 4): Ausführung analog Methode A.

Methode C: Eine Lösung von 0,5 g 3-Äthyl-3-phenyl-1-(o-aminophenyl)-azetidin-2-on in 10 ml wfr. Äthanol wird mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Nach zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur erhitzt man die Lösung 1 Tag unter Rückfluss und dampft sie dann ein. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben, abfiltriert und mit Aceton-Äther ausgewaschen. Smp. 219–220°. IR.-Spektrum identisch mit dem des nach Methode A erhaltenen Produktes.

Methode D: 0,5 g 3-Äthyl-3-phenyl-1-(o-aminophenyl)-azetidin-2-on wird in 5 ml Eisessig gelöst und $4\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss erhitzt. Die rosagefärbte Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, diese Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und mit einer ätherischen Chlorwasserstofflösung versetzt. Das ausgefallene Benzodiazepinonhydrochlorid wird abgetrennt und mit Äther gut ausgewaschen. Smp. 218°–219°. IR.-Spektrum entspricht demjenigen des Produktes nach Methode A.

Methode F: 7,8 g 3-Äthyl-3-phenyl-1-(o-aminophenyl)-azetidin-2-on werden mit 80 ml konz. Salzsäure 65 Min. unter Rückfluss gekocht (nach ca. 15 Min. löst sich das Produkt unter Bildung einer violettroten Lösung). Darauf dampft man die Lösung im Vakuum ein und verreibt den Rückstand mit wfr. Aceton. Man filtriert vom erhaltenen Benzodiazepinonhydrochlorid (5,5 g Smp. 217–218°) und dampft das Filtrat ein. – Der Rückstand ergibt, aus Benzol/Äthanol mehrmals umkristallisiert, 2,1 g α -Äthyl- α -phenyl- β -(o-aminoanilino)-propionsäurehydrochlorid (IX) vom Smp. 168–171°. Das IR.-Spektrum ist identisch mit demjenigen von IX, erhalten durch saure Hydrolyse von VIII.

$C_{17}H_{21}O_2N_2Cl$ (320,81) Ber. N basisch 4,36 Cl 11,05% Gef. N basisch²⁾ 4,01 Cl 10,81%

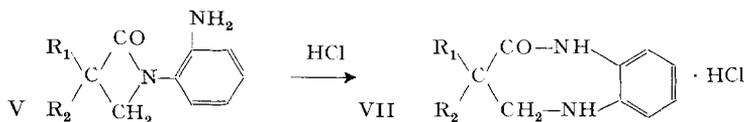
Durch Hydrolyse von 3-Methyl-3-phenyl-1-(o-aminophenyl)-azetidin-2-on erhält man analog das α -Methyl- α -phenyl- β -(o-aminoanilino)-propionsäurehydrochlorid vom Smp. 216–218° (Äthanol-Benzol). IR.-Spektrum: Banden bei 2560 cm^{-1} (NH_2^+), 1705 cm^{-1} ($C=O$), 1240, 1135 cm^{-1} (nicht zugeordnet), 750 und 700 cm^{-1} (C–H).

$C_{16}H_{19}O_2N_2Cl$ Ber. C 62,63 H 6,24 N 9,13 Cl 11,55%
(306,77) Gef. „ 62,75 „ 5,86 „ 8,98 „ 10,71%

Die bei der Durchführung der Reaktion mit verschiedenen Säurekonzentrationen oder in wasserfreiem Medium erhaltenen Ausbeuten an Benzodiazepinonhydrochlorid sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Sie zeigt, dass die optimale Säurekonzentration, wohl infolge von Löslichkeitsunterschieden, von den Substituenten R_1 und R_2 abhängt. Zu hohe Säurekonzentration hat die Bildung wachsender Aminosäuremengen (VI) zur Folge.

²⁾ Titration mit Perchlorsäure in Eisessig.

Tabelle 4. Benzodiazepinon-Ausbeuten in % aus den entsprechenden Aminophenylazetidinsonen nach verschiedenen Darstellungsmethoden



Substituenten

R ₁	R ₂	Methoden					
		A	B	C	D	E	F
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	88	45,8	53	46,2	0	63,9
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	56,6	73,8	5,55	6,86	0	6,43
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	0	0	0	0	0	0

Methoden: A 1 Äquiv. HCl in 5 ml H₂O; B 3 Äquiv. HCl in 5 ml H₂O; C HCl in Äthanol, ges.; D Eisessig; E $\frac{1}{10}$ Äquiv. HCl in 5 ml H₂O; F HCl konz.

α, α -Diphenyl- β -(*o*-aminoanilino)-propionsäure-hydrochlorid (VI; R₁ = R₂ = C₆H₅) durch saure Hydrolyse von 3,3-Diphenyl-1-(*o*-aminophenyl)-azetidin-2-on (V; R₁ = R₂ = C₆H₅). Das Gemisch von 2 g 3,3-Diphenyl-1-(*o*-aminophenyl)-azetidin-2-on, 52 ml konz. Salzsäure und 100 ml Äthanol wird zwei Tage unter Rückfluss erhitzt. Man dampft hierauf ein und verreibt den öligen Rückstand mit wenig wfr. Äthanol, wobei er erstarrt. Man filtriert ab und kristallisiert zweimal aus Äthanol um. Man erhält 0,6 g VI (R₁ = R₂ = C₆H₅) vom Smp. 208–210°.

C ₂₁ H ₂₁ O ₂ N ₂ Cl	Ber. C 68,42	H 5,74	N 7,60	Cl 9,62%
(368,85)	Gef. „ 68,53	„ 5,74	„ 7,85	„ 9,70%

3,3-Diphenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (Tab. 3, Nr. 5). 2 g 3,3-Diphenyl-1-(*o*-aminophenyl)-azetidin-2-on werden in einer Lösung von 0,357 g Ätzkali in 40 ml wfr. Äthanol unter Rückfluss erhitzt. Nach 3 Std. dampft man die Lösung ein und verreibt den Rückstand mit Äther/Petroläther, wobei sich ein fester Niederschlag bildet. Man filtriert ihn ab, löst ihn in Äther und wäscht die ätherische Lösung gründlich mit H₂O. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat versetzt man die ätherische Lösung mit Petroläther und trennt den ausgefallenen Niederschlag ab. Dieser wird aus Äthanol umkristallisiert: 0,220 g (11%) 3,3-Diphenyl-2,3,4,5-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on, Smp. 206–207°. Analytische Daten vgl. Tabelle 3.

α, α -Diäthyl- β -brom-propionsäure-(*o*-anilinophenyl)-amid (XIX). In einem mit Rührer, Thermometer, Tropftrichter und Rückflusskühler versehenen Vierhalskolben werden 17 g *o*-Aminodiphenylamin, 10,25 g Triäthylamin und 200 ml wfr. Äther vorgelegt. Man kühlt die Lösung auf 0° und tropft innert 30 Min. eine Lösung von 21 g α, α -Diäthyl- β -brom-propionsäurechlorid in 100 ml Äther zu. Man rührt 1 Std. bei Zimmertemperatur und 4 Std. unter Rückfluss. Hierauf filtriert man den ausgefallenen Niederschlag ab, zerreibt ihn mit 400 ml H₂O, filtriert ihn wieder ab und kristallisiert ihn aus Äthanol um: 25 g (72%) XIX, Smp. 125–126°. IR.-Spektrum: Banden bei 3270 cm⁻¹ (N–H), 1645 (Amid I), 1545 cm⁻¹ (Amid II), 750 und 696 cm⁻¹ (C–H).

C ₁₉ H ₂₃ ON ₂ Br	Ber. C 60,82	H 6,17	N 7,46	Br 21,32%
(375,30)	Gef. „ 60,60	„ 6,31	„ 7,26	„ 21,56%

1-(*o*-Anilinophenyl)-3,3-diäthylazetidin-2-on (XX). In einem 1-l-Vierhalskolben mit Rührer, Thermometer, Rückflusskühler und Tropftrichter legt man 200 ml fl. Ammoniak vor und trägt darin 0,674 g Natrium und 2 Kriställchen Eisen(III)-nitrat ein. Nach ca. 1½ Std. hat die Suspension eine braune Färbung angenommen, Zeichen, dass die Natriumamidbildung beendet ist. Bei –50° trägt man vorsichtig 10 g α, α -Diäthyl- β -brom-propionsäure-(*o*-anilinophenyl)-amid (XIX) ein und rührt 3 Std. bei dieser Temperatur. Hierauf vertreibt man das überschüssige Ammoniak, setzt 200 ml Äther hinzu, erhitzt die erhaltene Suspension 2 Std. unter Rückfluss und filtriert. Die violette Lösung wird im Vakuum eingedampft und das zurückgebliebene Öl im Kugelrohr

destilliert: 6 g (76,5%) 1-(*o*-Anilinophenyl)-3,3-diäthyl-azetidin-2-on, Sdp. 190°/0,5 Torr. IR.-Spektrum: Banden bei 3260 cm⁻¹ (N-H), 1730 (C=O), 750 und 696 cm⁻¹ (C-H).

C₁₉H₂₂O_N₂ (294,38) Ber. C 77,53 H 7,53 N 9,51% Gef. C 78,01 H 7,53 N 9,31%

1-Phenyl-3,3-diäthyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (XVIII). 4,56 g 1-(*o*-Anilinophenyl)-3,3-diäthyl-azetidin-2-on werden in 50 ml konz. Salzsäure 8 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit wr. Aceton verrieben, wobei er kristallin erstarrt. Der Kristallbrei wird abfiltriert, in wenig H₂O aufgeschlämmt, mit verd. Natronlauge alkalisch gestellt und in Äther aufgenommen. Nach Entfernung des Lösungsmittels kristallisiert man das Produkt aus Isopropyläther und erhält 3,55 g (69%) vom Smp. 120–122°. IR.-Spektrum: Banden bei 3300 cm⁻¹ (N-H), 1660 cm⁻¹ (C=O), 760 und 690 cm⁻¹ (C-H).

C₁₉H₂₂O_N₂ (294,38) Ber. C 77,53 H 7,53 N 9,51% Gef. C 77,74 H 7,65 N 9,77%

3-Äthyl-3-phenyl-1-(*o*-aminophenyl)-azetidin-2-on (XVII) aus α -Äthyl- α -phenyl- β -(*o*-aminoanilino)-propionsäure (IX) über das Säurechlorid XVI. 0,5 g α -Äthyl- α -phenyl- β -(*o*-aminoanilino)-propionsäure-hydrochlorid wird in 5 ml Thionylchlorid unter Zusatz eines Tropfens Dimethylformamid 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf verdampft man das überschüssige Thionylchlorid und verreibt den Rückstand mit Äther. Man filtriert ab und löst das erhaltene Säurechlorid (0,5 g) in 10 ml Pyridin. Die Lösung wird 45 Min. auf 60° erwärmt und hierauf eingedampft. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung filtriert, zweimal mit H₂O gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Man erhält 0,320 g Aminophenylazetidinon XVII, welches im Kugelrohr destilliert wird. Sdp. 160/0,2 Torr. Nach einigen Tagen erstarrt das Produkt und schmilzt bei 62°; Misch-Smp. mit einem authentischen Muster ohne Depression. Das IR.-Spektrum entspricht demjenigen einer authentischen Probe.

3-Äthyl-3-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (VIII). – a) Aus α -Äthyl- α -phenyl- β -(*o*-aminoanilino)-propionsäure (IX) mit Dicyclohexyl-carbodiimid: Eine Lösung von 0,336 g IX-Hydrochlorid in 12 ml Äthanol wird mit 5 ml H₂O und 1 ml 1N NaOH versetzt. Es fällt fast sofort die freie Aminosäure aus; man erwärmt, wobei sie wieder in Lösung geht, setzt eine Lösung von 0,206 g Dicyclohexyl-carbodiimid in 5 ml Äthanol hinzu und lässt 20 Std. stehen. Man verdampft das Lösungsmittel und nimmt den Rückstand in Äther auf; die ätherische Lösung wird mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äther versetzt, das ausgefallene Benzodiazepinon-hydrochlorid VIII abfiltriert und gut mit Aceton gewaschen: 0,170 g (56%) VIII; Smp. 218–219°, Misch-Smp. mit einem authentischen Muster ebenso. IR.-Spektrum identisch mit demjenigen einer authentischen Probe.

b) Aus α -Äthyl- α -phenyl- β -brom-propionsäurechlorid (III; R₁ = C₆H₅, R₂ = C₂H₅) und *o*-Phenylendiamin: 5,64 g *o*-Phenylendiamin werden in 100 ml Pyridin gelöst und tropfenweise bei 5–10° mit 14,38 g α -Äthyl- α -phenyl- β -brom-propionsäurechlorid versetzt. Man rührt 1 Std. bei 20° und 4 Std. bei 100°, dampft die dunkel gewordene Lösung im Vakuum ein, löst den öligen Rückstand in Äther und wäscht diese Lösung mehrmals mit verd. Natronlauge und schliesslich mit H₂O. Die getrocknete ätherische Phase wird eingedampft und das zurückgebliebene Öl im Kugelrohr destilliert: Sdp. 205–215°/0,4 Torr. Nach einiger Zeit kristallisiert das Destillat (0,6 g) durch; Smp. 142–144°. Misch-Smp. mit VIII, erhalten durch Ringerweiterung von 3-Äthyl-3-phenyl-1-(*o*-aminophenyl)-azetidin-2-on (XVII) (Formelschema 1, V \rightarrow VII) ebenso. Die IR.-Spektren beider Präparate sind identisch.

α -Äthyl- α -phenyl- β -(*o*-aminoanilino)-propionsäure-hydrochlorid (IX) durch saure Hydrolyse von 3-Äthyl-3-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (VIII). 8 g VIII werden mit 800 ml konz. Salzsäure 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach ca. 2 Std. löst sich das Produkt unter Bildung einer violettroten Lösung. Nach beendeter Hydrolyse dampft man im Vakuum ein und verreibt den Rückstand mit wr. Aceton. Man filtriert vom ungelösten Ausgangsprodukt (3,5 g) ab und dampft ein. Der Rückstand wird aus Benzol/Äthanol dreimal umkristallisiert: 2,4 g IX-Hydrochlorid vom Smp. 168–170°. IR.-Spektrum: Banden bei 2400–2600 cm⁻¹ (NH₂⁺), 1715 cm⁻¹ (C=O), 1215 (C-O), 740 und 700 cm⁻¹ (C-H).

C₁₇H₂₁O₂N₂Cl (320,81) Ber. N basisch 4,36 Cl 11,05% Gef. N basisch 3,89 Cl 10,32%

3-Äthyl-3-phenyl-5-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (X). 1,5 g VIII werden in 15 ml Pyridin gelöst und bei 0° mit 0,53 g Acetylchlorid versetzt. Man belässt die Mischung zwei Tage bei Zimmertemperatur und dampft sie hierauf im Vakuum ein. Der ölige Rückstand wird mit verd. Salzsäure verrieben, wobei er erstarrt; dann filtriert man ihn ab. Aus 75-proz. Äthanol 1,25 g (69%) X vom Smp. 175–176°. IR.-Spektrum: Banden bei 3200 (N–H), 1680 cm⁻¹ (Ring C=O), 1640 cm⁻¹ (C=O), 756 und 706 cm⁻¹ (C–H).

C₁₉H₂₀O₂N₂ (308,36) Ber. C 73,97 H 6,53 N 9,08% Gef. C 74,17 H 6,26 N 9,07%

3-Äthyl-3-phenyl-5-carbamoyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (XI). Eine Lösung von 3 g VIII in 100 ml wfr. Chloroform wird unter gutem Rühren mit 2 g feinpulverisiertem Natriumcyanat versetzt. In diese Suspension leitet man während 8 Std. einen kräftigen Chlorwasserstoffstrom, fügt hierauf noch 1 g Natriumcyanat zu und setzt das Chlorwasserstoffeinleiten weitere 8 Std. fort. Man filtriert vom anorganischen Material und von etwas Ausgangsprodukt-hydrochlorid ab und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 150 ml Benzol ausgekocht, diese Lösung filtriert und eingedampft. Der erhaltene Rückstand ergibt aus Benzol 1,3 g XI vom Smp. 226–228°. IR.-Spektrum: Banden bei 3350 und 3150 cm⁻¹ (NH₂), 1670 und 1650 cm⁻¹ (C=O), 1600 cm⁻¹ (NH₂ def.), 763 und 697 cm⁻¹ (C–H).

C₁₈H₁₉O₂N₃ (309,35) Ber. C 69,88 H 6,18 N 13,58% Gef. C 70,06 H 6,38 N 13,42%

3-Äthyl-3-phenyl-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (XII, R₃ = CH₃). 1,5 g VIII, 0,5 g Natriumhydrogencarbonat, 3,2 g Methyljodid und 50 ml Methanol werden vermischt und 8 Std. unter Rückfluss erhitzt. Man filtriert hierauf kalt ab, dampft im Vakuum ein und verteilt das erhaltene Produkt zwischen H₂O und Äther. Die ätherische Phase hinterlässt beim Einengen 1 g Methylderivat XII, welches noch zweimal aus Äther umkristallisiert wird. Smp. 138–140°. Misch-Smp. mit VIII: 117–126°. IR.-Spektrum: Banden bei 3160 cm⁻¹ (N–H), 1670 cm⁻¹ (C=O), 1190, 1100 und 950 cm⁻¹ (nicht zugeordnet), 750 und 695 cm⁻¹ (C–H).

C₁₈H₂₀ON₂ Ber. C 77,09 H 7,18 N 9,99% N basisch 4,99%
(280,35) Gef. „ 77,35 „ 7,21 „ 9,75% „ 4,99%²⁾ (tertiär)

Analog erhält man *3,5-Diäthyl-3-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (XIII; R₂ = C₂H₅)* vom Smp. 131–133 (Äther). IR.-Spektrum: Banden bei 3180 cm⁻¹ (N–H), 1670 cm⁻¹ (C=O), 755 und 696 cm⁻¹ (C–H).

C₁₉H₂₂ON₂ Ber. C 77,49 H 7,53 N 9,51% N basisch 4,76%
(294,38) Gef. „ 77,42 „ 7,67 „ 9,14% „ „ 5,11%²⁾ (tertiär)

3-Äthyl-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (XIII). Eine Lösung von 1,5 g VIII in 30 ml wfr. Äthanol wird mit einer Lösung von 1,83 g wfr. Eisen(III)-chlorid in 30 ml Äthanol versetzt und 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Die dunkelgrüne Lösung wird eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und diese Lösung mit verd. Natronlauge und hierauf mit Wasser gewaschen. Die nun violettgefärbte ätherische Phase wird mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äther bis zur eben kongosauren Reaktion versetzt, wobei ihre Farbe von Violett nach Gelb umschlägt. Man filtriert vom ausgefallenen Hydrochlorid des Ausgangsproduktes ab. Das Filtrat wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit H₂O gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, auf ein kleines Volumen eingeeengt und mit Petroläther versetzt. Kurz darauf kristallisiert die gesuchte Verbindung XIII aus. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Äther-Petroläther 0,4 g vom Smp. 157–159°. IR.-Spektrum: Banden bei 3100 cm⁻¹ (N–H), 1690 cm⁻¹ (C=O), 1665 cm⁻¹ (C=N), 835 cm⁻¹ (nicht zugeordnet), 764, 748, 733 und 703 cm⁻¹ (C–H).

C₁₇H₁₈ON₂ Ber. C 77,23 H 6,10 N 10,59% N basisch 0% MG 264,3
(264,31) Gef. „ 77,39 „ 5,93 „ 10,57 „ „ 0%²⁾ „ 266,9³⁾

3-Äthyl-3-phenyl-5-nitroso-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (XIV). 2,5 g VIII werden in 35 ml Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 3 g Natriumnitrit in 8 ml H₂O versetzt. Nach 15 Min. Stehen bei Zimmertemperatur fügt man 10 ml H₂O zu und erhitzt kurz auf 80°. Man kühlt ab, filtriert die ausgefallene Nitrosoverbindung und kristallisiert sie aus 70-proz.

³⁾ Nach RAST in Campher.

Äthanol: 2,6 g (94%) XIV vom Smp. 177–179°. IR.-Spektrum: Banden bei 3160 cm^{-1} (N–H), 1570 cm^{-1} (C=O), 1440 cm^{-1} (NO), 1140 cm^{-1} (nicht zugeordnet), 755 und 703 cm^{-1} (C–H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3$ (295,33) Ber. C 69,13 H 5,80 N 14,22% Gef. C 68,94 H 5,98 N 14,22%

3-Äthyl-3-phenyl-5-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-on (XV). 2,5 g XIV werden bei 40° in 50 ml Äthanol + 6 ml Eisessig gelöst und mit 3 g Zinkpulver versetzt. Nach wenigen Minuten setzt man noch 16 ml Eisessig zu und erwärmt 2 Std. auf 40°. Dann filtriert man und wäscht den Rückstand gründlich mit Äthanol. Die vereinigten Filtrate werden eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wird in Äther aufgenommen und diese Lösung gut mit 10-proz. Natronlauge und mit H_2O gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und auf ein kleines Volumen eingeeengt: 1,8 g XV vom Smp. 139–141°. IR.-Spektrum: Banden bei 3400–3300 cm^{-1} (NH_2), 3150 cm^{-1} (N–H), 1680 cm^{-1} (C=O), 757, 700 (C–H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ON}_3$ Ber. C 72,65 H 6,80 N 14,93 N basisch 4,97%
(281,34) Gef. „ 72,84 „ 7,03 „ 14,77 „ „ 4,80% (primär)

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über eine intramolekulare Umamidierung berichtet, welche in guter Ausbeute von den viergliedrigen 3,3-disubstituierten 1-(*o*-Aminophenyl)-azetidin-2-onen (V) durch Ringerweiterung zu den siebengliedrigen 3,3-disubstituierten 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-onen (VII) führt. Neben der Synthese wird über die chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser neuen Verbindungen, über deren IR.- und NMR.-Spektren sowie über einige ihrer Umsetzungen ausführlich berichtet. Der mutmassliche Mechanismus dieser Umlagerung wird diskutiert. Diese Synthese stellt zugleich den ersten allgemeinen Weg zur einfachen Darstellung der bis heute noch nicht beschriebenen 3,3-disubstituierten 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-(benzo[b]1,4-diazepin)-2-one (VII) dar.

Organisch-chemisches Laboratorium
der LEPETIT S.p.A., Milano

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. TESTA & L. FONTANELLA, *Il Farmaco* (ed. sci.) **20**, 323 (1965).
- [2] B. J. R. NICOLAUS, E. BELLASIO, L. MARIANI & E. TESTA: «Zur Synthese der 1-Alkyl- und 1-Aryl-azetidinone-(2)», *Liebigs Ann. Chem.* **673**, 71 (1964).
- [3] G. B. BACHMAN & L. V. HEISEY, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 1985 (1949).
- [4] J. DAVOLL, *J. chem. Soc.* **1960**, 308.
- [5] H. STETTER, *Chem. Ber.* **86**, 197 (1953).
- [6] W. RIED & W. HÖHNE, *Chem. Ber.* **87**, 1801 (1954).
- [7] B. J. R. NICOLAUS, L. MARIANI & E. TESTA, *Helv.* **44**, 1076 (1961).
- [8] L. J. BELLAMY, «The infrared spectra of complex molecules», John Wiley & Sons, New York 1858.
- [9] R. R. RANDLE & D. H. WHIFFEN, *J. chem. Soc.* **1952**, 4153; R. D. KROSS & V. A. FASSEL, *ibid.* **78**, 4225 (1956); J. F. BROWN JR., *ibid.* **77**, 6341 (1955); L. J. BELLAMY, *loc. cit.* [8], S. 303.
- [10] Houben-Weyl, «Methoden der organischen Chemie», IV. Auflage (1958), G. Thieme-Verlag, Stuttgart, Bd. XI/2, S. 3.
- [11] C. K. INGOLD, *J. chem. Soc.* **119**, 305, 951 (1921); M. S. NEWMAN, «Steric Effects in Organic Chemistry», John Wiley & Sons, New York 1956, S. 464 und 468; R. M. BEESLEY, C. K. INGOLD & J. F. THORPE, *J. chem. Soc.* **107**, 1080 (1915); G. A. R. KON, A. STEVENSON & J. F. THORPE, *ibid.* **121**, 650 (1922); C. K. INGOLD, E. W. LANFEAR & J. F. THORPE, *ibid.* **123**, 3140 (1923).

- [12] T. C. BRUCE & U. K. PANDIT, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 5859 (1960).
- [13] HOUBEN-WEYL, *loc. cit.* [10], Bd. XI/1, S. 939; A. FLEISCHER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **9**, 995 (1876); W. KELBE, *ibid.* **16**, 1199 (1883); F. JUST, *ibid.* **19**, 1202 (1886); M. FREUND & B. B. GOLDSMITH, *ibid.* **21**, 2461 (1888); H. R. HIRST & J. B. COHEN, *J. chem. Soc.* **67**, 830 (1895); A. GALAT & G. ELION, *J. Amer. chem. Soc.* **65**, 1566 (1943).
- [14] D. KLAMANN, *Mh. Chem.* **84**, 924 (1953); R. JAUNIN, *Helv.* **35**, 1414 (1952); R. JAUNIN, M. BERETTA PICCOLI & T. CHARALAMBOUS, *ibid.* **37**, 216 (1954).
- [15] M. E. SMITH & H. ADKINS, *J. Amer. chem. Soc.* **60**, 657 (1938).
- [16] B. C. BARRASS & D. T. ELMORE, *J. chem. Soc.* **1957**, 4830.
- [17] R. W. HOLLEY & A. D. HOLLEY, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 3069 (1952).
- [18] O. WIDMAN, *J. prakt. Chem.* [2] **47**, 343 (1893).
- [19] H. L. WHEELER, *Amer. chem. J.* **27**, 270 (1902).
- [20] C. J. M. STIRLING, *J. chem. Soc.* **1958**, 4531.
- [21] L. F. FIESER & M. FIESER, «Advanced Organic Chemistry», Reinhold Publishing Corp., New York 1961, S. 519–520.

202. Synthèse de l'Ala¹-Ala⁶-Arg⁸-vasopressine et de l'Ala¹-Ala⁶-Lys⁸-vasopressine, ainsi que de la (désamino-Ala)¹-Ala⁶-Arg⁸-vasopressine et de la (désamino-Ala)¹-Ala⁶-Lys⁸-vasopressine

par R. L. Huguenin et St. Guttmann

(28 IX 65)

Un grand nombre d'analogues de l'oxytocine et des vasopressines ont été synthétisés jusqu'ici, en vue de déterminer quels éléments de structure étaient indispensables à l'activité biologique de ces hormones (revue: [1]). L'importance du cycle à 20 atomes, fermé par un groupe disulfure, est démontrée par le fait que l'Ala¹-Ala⁶-oxytocine, obtenue par désulfuration de l'oxytocine au moyen de nickel de RANEY [2], ou par synthèse totale [3], est dépourvue d'activité biologique. Il n'est même pas nécessaire de supprimer les atomes de soufre pour obtenir une disparition de l'activité. Déjà la simple ouverture du cycle de l'oxytocine par réduction du groupe disulfure en deux fonctions thiol donne un produit inactif, l'oxytocéine [4]. Par contre, le remplacement d'un des atomes de soufre par un groupe méthylène dans la molécule biologiquement très active de la désamino-oxytocine conduit à un dérivé encore doué d'activités oxytociques appréciables [5], ce qui montre que c'est la présence d'un cycle et non celle d'un pont disulfure qui est indispensable à l'action biologique et ce qui réfute en même temps l'hypothèse selon laquelle l'oxytocine se fixerait sur des groupes thiol de récepteur [6].

Récemment, d'autre part, FONG et coll. [7] ont rapporté que l'Ala¹-Ala⁶-arginine-vasopressine obtenue par désulfuration de l'arginine-vasopressine au moyen de nickel RANEY, bien que dénuée d'activité antidiurétique, posséderait toutefois une activité pressorique encore relativement importante. Comme ce résultat nous semblait en contradiction avec les observations rapportées ci-dessus dans la série de l'oxytocine, nous avons décidé de vérifier celui-ci par une méthode évitant tout risque de contamination par de l'arginine-vasopressine non désulfurée. Nous avons synthétisé l'Ala¹-