

Über Umsetzungen von 2-Hydroxymethylencyclanonon mit Diaminen

## Die Synthese von 2,3-Benzo-5,6-cyclano-1,4-diazepinen

Von MANFRED WEISSENFELS, ULF THUST<sup>1)</sup> und MANFRED MÜHLSTÄDT

Mit 6 Abbildungen

### Inhaltsübersicht

2-Hydroxymethylencyclanone wurden unter verschiedenen Bedingungen mit Äthylendiamin bzw. o-Phenylendiamin kondensiert. In neutraler Lösung entstanden Bis-Kondensationsprodukte unterschiedlicher Stabilität. Die Reaktion im sauren Medium führte mit o-Phenylendiamin zu 2,3-benzkondensierten bicyclischen Diazepiniumsalzen, die auch aus den Bis-Kondensationsprodukten der 2-Hydroxymethylencyclanone hergestellt werden konnten. Cyclisierungsversuche mit den Äthylendiaminderivaten schlugen fehl.

Umsetzungen von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit 1,2-Diaminen wurden schon an zahlreichen Beispielen untersucht. So die zu Diazepinderivaten führenden Reaktionen von Acetylaceton mit Äthylendiamin<sup>2)</sup>, 1,2-Diaminocyclopentan<sup>3)</sup>, o-Phenylendiamin<sup>4)5)</sup> und 1,2-Diaminonaphthalin<sup>6)</sup>. Ähnlich wie Acetylaceton reagieren Benzoylaceton und Dibenzoylmethan. Aus der Umsetzung von Acetylaceton mit 2,3-Diaminonaphthalin in Gegenwart überschüssiger Salzsäure erhält man jedoch kein heterocyclisches Siebenringderivat wie mit Benzoylaceton<sup>7)</sup>. Als Kondensationspartner wurden auch  $\beta$ -Ketoester und aromatische 1,2-Diamine verwandt<sup>8)</sup>, ebenso Hydroxymalondialdehyd bzw. Enoläther und Acetale verschiedener Malondialdehyde und N-substituierte Äthylendiamine<sup>9)</sup>.

<sup>1)</sup> Aus der Diplom-Arbeit U. THUST, Leipzig 1962.

<sup>2)</sup> G. SCHWARTZENBACH u. K. LUTZ, *Helv. chim. Acta* **23**, 1139 (1940).

<sup>3)</sup> D. LLOYD u. D. R. MARSHALL, *J. chem. Soc. (London)* **1956**, 2597, 118 (1958).

<sup>4)</sup> J. THIELE u. G. STEIMMIG, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **40**, 955 (1907).

<sup>5)</sup> J. A. BARLTROP, C. G. RICHARDS u. D. M. RUSSEL, *J. chem. Soc. (London)* **1959**, 1132.

<sup>6)</sup> W. RIED u. W. HÖHNE, *Chem. Ber.* **87**, 1801 (1954).

<sup>7)</sup> W. RIED u. E. TORINUS, *Chem. Ber.* **92**, 2902 (1959).

<sup>8)</sup> W. A. SEXTON, *J. chem. Soc. (London)* **1942**, 303; vgl. auch <sup>5)</sup> u. <sup>6)</sup>.

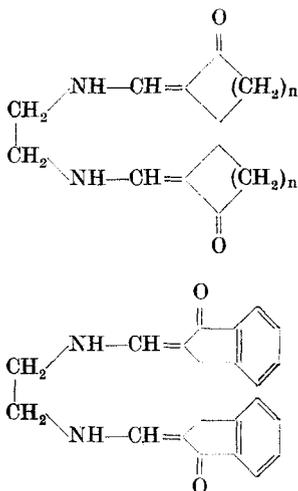
<sup>9)</sup> B. EISTERT u. F. HAUPTER, *Chem. Ber.* **93**, 264 (1960).

2-Hydroxymethylencyclanon, als tautomere Formen von 1,3-Dicarbonylverbindungen (2-Formylcyclanon), wurden in den Kreis der Untersuchungen unseres Wissens bisher nicht einbezogen.

Lediglich W. TREIBS u. H. J. NEUPERT<sup>10</sup>) berichteten über eine Umsetzung von 2-Hydroxymethylencycloheptanon mit *o*-Phenylendiamin zu einem Mono-Kondensationsprodukt, dessen Cyclisierung zum Diazepinderivat jedoch mißlang.

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß unter verschiedenen Reaktionsbedingungen aus 2-Hydroxymethylencyclanon und Phenylendiamin bzw. Äthylendiamin unterschiedliche Kondensationsprodukte entstehen. Die Bildung des Diazepinsystems wurde nur bei der Kondensation mit Phenylendiamin, nicht aber bei Verwendung von Äthylendiamin, beobachtet.

In neutraler alkoholischer Lösung führt die Reaktion zwischen Äthylendiamin, 2-Hydroxymethylencyclopentanon, -cyclohexanon, -cycloheptanon und -indanon unter Abspaltung von zwei Molen Wasser zu Kondensationsverbindungen (I–IV), die strukturell mit Enaminen vergleichbar sind.



I:  $n = 2$ ; N,N'-Bis-(2-oxocyclopentylidenmethyl)-äthylendiamin

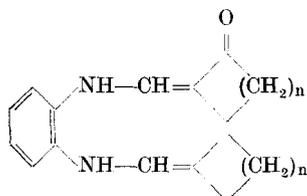
II:  $n = 3$ ; N,N'-Bis-(2-oxocyclohexylidenmethyl)-äthylendiamin

III:  $n = 3$ ; N,N'-Bis-(2-oxocycloheptylidenmethyl)-äthylendiamin

IV: N,N'-Bis-(1-oxo-2-hydrindyliden)-äthylendiamin

Die Substanzen I–IV kristallisieren in weißen Blättchen.

Die Umsetzung mit *o*-Phenylendiamin gibt gleichfalls die Bis-Kondensationsprodukte:

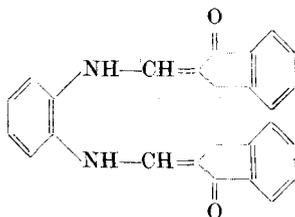


V:  $n = 2$ ; N,N'-Bis-(2-oxocyclopentylidenmethyl)-*o*-phenylendiamin

VI:  $n = 3$ ; N,N'-Bis-(2-oxocyclohexylidenmethyl)-*o*-phenylendiamin

VII:  $n = 4$ ; N,N'-Bis-(2-oxocycloheptylidenmethyl)-*o*-phenylendiamin

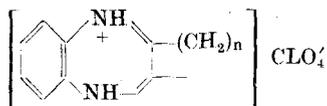
<sup>10</sup>) W. TREIBS u. H. J. NEUPERT, Liebigs Ann. Chem. **595**, 219 (1955).



VIII: N,N'-Bis-(1-oxo-2-hydrindylidenmethyl)-o-phenyldiamin

Die Verbindungen V–VIII kristallisieren in gelben Nadeln, die beim Erhitzen der verdünnt mineral-sauren Lösung Violettfärbung zeigen. Die Struktur der Kondensationsprodukte, ebenso die von I–IV, geht aus den IR-Spektren eindeutig hervor (Banden für  $C=O_{\text{konj.}}$  und NH).

Im Gegensatz zu den Äthylendiamin-Derivaten wandeln sich die o-Phenyldiamin-Derivate V–VII mit 70proz. Perchlorsäure in Diazepiniumsalze um. Wir nehmen an, daß dabei aus den Bis-Kondensationsprodukten durch Säurehydrolyse zunächst die Mono-Kondensationsprodukte entstehen, die sich unter Austritt von Wasser cyclisieren:



IX:  $n = 2$ ; 2,3-Benzo-5,6-cyclopentano-1,4-diazepiniumperchlorat

IX a: -hydrochlorid

X:  $n = 3$ ; 2,3-Benzo-5,6-cyclohexano-1,4-diazepiniumperchlorat

XI:  $n = 4$ ; 2,3-Benzo-5,6-cycloheptano-1,4-diazepiniumperchlorat

Bei vorsichtigem Arbeiten bilden sich auf diese Weise die erwarteten und unseres Wissens bisher unbekanntenen 2,3-Benzo-5,6-cyclano-1,4-diazepiniumsalze IX–XI, jedoch nur in geringer Menge.

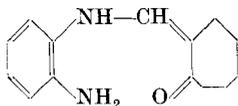
Die gleichen 1,4-Diazepiniumsalze konnten wir direkt, in bedeutend besserer Ausbeute und bemerkenswert glatter Reaktion, nach einer von J. THIELE und G. STEIMMIG<sup>4)</sup> für die Kondensation von 1,3-Diketonen mit o-Phenyldiamin beschriebenen Methode darstellen, indem wir die 2-Hydroxymethylencyclanonone in essigsaurer alkoholischer Lösung unter Eiskühlung mit o-Phenyldiamin umsetzten und die Reaktionsprodukte mit Perchlorsäure bzw. Salzsäure fällten.

Die von uns dargestellten Diazepiniumsalze zeigen weitgehend Übereinstimmung mit den von J. A. BARLTROP, C. G. RICHARDS und D. M. RUSSEL<sup>5)</sup> für diese Substanzklasse näher beschriebenen Eigenschaften. Die Perchlorate IX–XI und das Hydrochlorid des 2,3-Benzo-5,6-cyclopentano-1,4-diazepins (IX a) sind im kristallinen Zustand tiefgefärbt und bilden mit Alkohol, Aceton oder Wasser violette (IX blauviolette) Lösungen. Die Farbe der Lösungen verblaßt jedoch allmählich, da Ringverengung zu

Benzimidazolderivaten<sup>5)</sup> eintritt. Die Stabilität der gewonnenen Diazepiniumsalze ist unterschiedlich. Am schnellsten zerfällt in warmer wäßriger Lösung das Cycloheptanodiazepiniumperchlorat (XI), während das Cyclopentanodiazepiniumperchlorat (IX) relativ lange erhalten bleibt. Auf eine besondere Stabilität dieses Salzes scheint auch die gute Ausbeute bei der Darstellung hinzuweisen (IX = 65% d. Th., gegenüber 20% und 25% für X bzw. XI). Die UV-Spektren und die Spektren im sichtbaren Bereich zeigen mit den Angaben der Literatur<sup>5)</sup> Übereinstimmung, nur liegen die Extinktionen niedriger.

Aus 2-Hydroxymethylenindanon bildet sich das 1,4-Diazepiniumsalz nicht, sondern nur das Biskondensationsprodukt (VIII), das gegen Säurehydrolyse viel stabiler ist als die Verbindungen V–VII. Die Säurehydrolyse erfolgt, wahrscheinlich auf Grund der stabilisierenden Wirkung des am Fünfring ankondensierten Benzolkerns, erst unter Bedingungen, bei denen Diazepine gespalten werden.

Durch Umsetzung von 2-Hydroxymethylencycloheptanon mit *o*-Phenylendiamin unter den von W. TREIBS und H. J. NEUPERT<sup>10)</sup> beschriebenen Bedingungen erhielten wir nicht ein Mono-, sondern das Biskondensationsprodukt VII. Das Monokondensationsprodukt VIIa konnten wir nur dann isolieren, wenn die zur direkten Synthese der Diazepine durchgeführte Kondensation (vgl. oben) nach wenigen Minuten durch Zugabe von Wasser unterbrochen wurde.



VIIa: N-(2-oxocycloheptylidenmethyl)-*o*-phenylendiamin

Mit 70proz. Perchlorsäure wurde VIIa glatt in das Diazepiniumperchlorat XI umgewandelt, das wir bereits (s. oben) ohne Isolierung der Zwischenverbindung und aus dem Bis-Kondensationsprodukt VII hergestellt hatten.

Bei Kondensationsversuchen an 2-Hydroxymethylencyclopentanone, -cyclohexanon und -indanon ließen sich bisher keine Monokondensationsprodukte abfangen. Offensichtlich ist die Reaktionsgeschwindigkeit bei diesen Verbindungen außerordentlich groß, so daß sofort Biskondensationsverbindungen bzw. unter Ringschluß Diazepiniumsalze entstehen.

### Beschreibung der Versuche

Sämtliche Schmp. wurden auf einem Mikroheiztisch Boëtius-M bestimmt (korrigierte Werte).

Die Diazepiniumperchlorate verpuffen beim Schmelzpunktversuch.

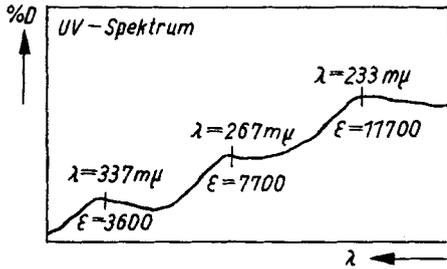
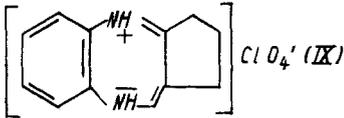


Abb. 1

Spektrum im sichtbaren Bereich

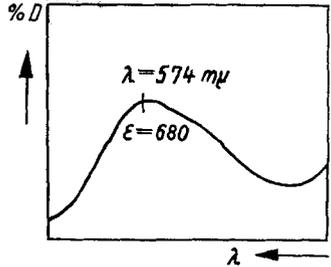


Abb. 2

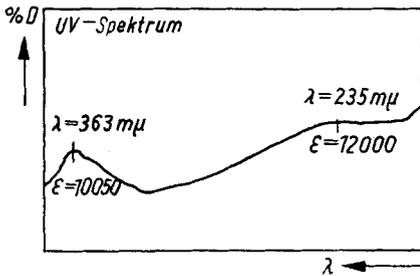
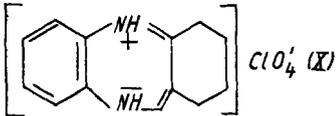


Abb. 3

Spektrum im sichtbaren Bereich

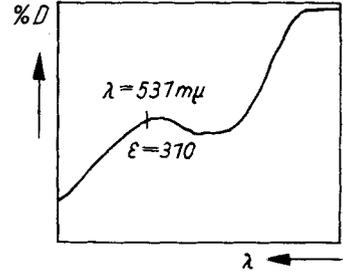


Abb. 4

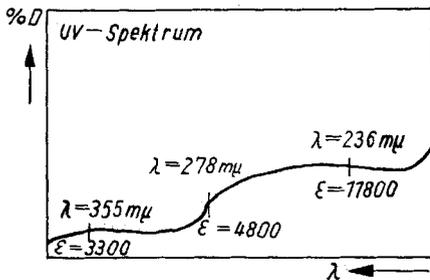
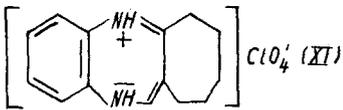


Abb. 5

Spektrum im sichtbaren Bereich

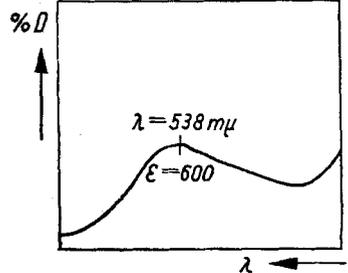


Abb. 6

Abb. 1-6. UV-Spektren und Spektren im sichtbaren Bereich der Diazepiniumperchlorate

## Darstellung der Bis-Kondensationsprodukte I—VIII

0,02 Mol 2-Hydroxymethylencyclanon wurden in wenig Alkohol gelöst und 0,01 Mol 1,2-Diamin in Alkohol zugefügt. Bei den Verbindungen I—IV wird etwas mehr Alkohol verwendet, da die Wärmetönung der Reaktion größer ist. Nach einiger Zeit scheiden sich die entsprechenden Substanzen ab, die abgesaugt und umkristallisiert werden.

N,N'-Bis-(2-oxocyclopentylidenmethyl)-äthylendiamin (I): Aus 2,25 g 2-Hydroxymethylencyclopentanon und 0,6 g Äthylendiamin 0,75 g (30% d. Th.) weiße Blättchen, die aus Alkohol umkristallisiert werden und unter starker Zersetzung bei 235—245° schmelzen.

$C_{14}H_{20}N_2O_2$  (248,2) ber.: N 11,30  
gef.: N 11,70.

N,N'-Bis-(2-oxocyclohexylidenmethyl)-äthylendiamin (II): Aus 2,5 g 2-Hydroxymethylencyclohexanon und 0,6 g Äthylendiamin 1,8 g (65% d. Th.) weiße Blättchen, die durch Umfällen aus verdünnter HCl und NaOH gereinigt werden. Schmp. 226—227° (Zers.).

$C_{16}H_{24}N_2O_2$  (276,4) ber.: N 10,17;  
gef.: N 10,37.

N,N'-Bis-(2-oxocycloheptylidenmethyl)-äthylendiamin (III): Aus 2,8 g 2-Hydroxymethylensuberon und 0,6 g Äthylendiamin 0,9 g (30% d. Th.) weiße Blättchen vom Schmp. 177° (aus Alkohol).

$C_{18}H_{28}N_2O_2$  (304,4) ber.: N 9,21;  
gef.: N 9,22.

N,N'-Bis-(1-oxo-2-hydrindylidenmethyl)-äthylendiamin (IV): Aus 3,2 g 2-Hydroxymethylenindanon und 0,6 g Äthylendiamin 1,1 g (30% d. Th.) weiße Blättchen, die nur durch Auskochen mit einem Lösungsmittelgemisch gereinigt werden konnten. Schmp. 257,5—258,5°. Deshalb ergibt die Analyse abweichende Werte.

$C_{22}H_{20}N_2O_2$  (344,3) ber.: N 8,14;  
gef.: N 7,55.

N,N'-Bis-(2-oxocyclopentylidenmethyl)-o-phenylendiamin (V): Aus 2,25 g 2-Hydroxymethylencyclopentanon und 1,1 g o-Phenylendiamin 1,6 g (50% d. Th.) gelbe Nadeln. Schmp. 195—196° (Zers.; aus Alkohol).

$C_{18}H_{20}N_2O_2$  (296,4) ber.: N 9,45;  
gef.: N 9,22.

N,N'-Bis-(2-oxocyclohexylidenmethyl)-o-phenylendiamin (VI): Aus 2,5 g 2-Hydroxymethylencyclohexanon und 1,1 g o-Phenylendiamin 1,6 g (50% d. Th.) gelbe Nadeln; Schmp. 190—191° (Zers.; aus Alkohol).

$C_{20}H_{24}N_2O_2$  (324,4) ber.: C 74,10; H 7,41; N 8,62;  
gef.: C 74,14; H 7,26; N 8,90.

N,N'-Bis-(2-oxocycloheptylidenmethyl)-o-phenylendiamin (VII): Aus 2,8 g 2-Hydroxymethylensuberon und 1,1 g o-Phenylendiamin 2,3 g (65% d. Th.) gelbe Nadeln, Schmp. 128—129° (Zers.; aus Alkohol).

$C_{22}H_{28}N_2O_2$  (352,5) ber.: N 7,96;  
gef.: N 8,40.

N,N'-Bis-(1-oxo-2-hydrindylidenmethyl)-o-phenylendiamin (VIII): Aus 3,2 g 2-Hydroxymethylenindanon und 1,1 g o-Phenylendiamin 3 g (75% d. Th.) gelbe Nadeln; Schmp. 228 bis 229° (Zers.; aus Alkohol).

$C_{26}H_{20}N_2O_2$  (392,5) ber.: N 7,14;  
gef.: N 7,49.

### Darstellung eines Monokondensationsproduktes

N-(2-oxocycloheptylidenmethyl)-o-phenylendiamin (VIIa): 1,1 g o-Phenylendiamin werden in 25 cm<sup>3</sup> Alkohol und 5 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und 1,4 g 2-Hydroxymethylensuberon zugegeben. Nach etwa 5 Minuten wird mit 25 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt, worauf sich 1,15 g (50% d. Th.) gelbe Nadeln, Schmp. 117–118° (aus Alkohol) [Lit.<sup>10</sup>] 122–123° (?), abscheiden.

$C_{14}H_{18}N_2O$  (230,3) ber.: N 12,16;  
gef.: N 12,46.

### Einstufige Darstellung der Diazepiniumsalze

2,3-Benzo-5,6-cyclopentano-1,4-diazepiniumperchlorat (IX): 1,1 g (0,01 Mol) o-Phenylendiamin werden in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol und 3–4 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst. Die Lösung wird auf 0–5°C gekühlt und 1,1 g (0,01 Mol) 2-Hydroxymethylencyclopentanon in wenig Alkohol zugefügt. Die braune Reaktionsmischung wird nach 5 Minuten mit 5–10 g Eis versetzt, nach etwa 5 Minuten gibt man 10 cm<sup>3</sup> 25proz. Perchlorsäure zu. Die Kristallisation wird durch Einengen im Vakuum (Raumtemperatur) vervollständigt. Ausbeute 1,8 g (65% d. Th.) fast schwarze, feingefiederte Nadelchen, die durch Umfällen aus Alkohol und Petroläther gereinigt werden. Die dem Perchlorat zugrunde liegende freie Base wurde als Hydrochlorid charakterisiert (vgl. die folgende Vorschrift).

2,3-Benzo-5,6-cyclopentano-1,4-diazepiniumhydrochlorid (IXa): Aus 1,1 g o-Phenylendiamin und 1,1 g 2-Hydroxymethylencyclopentanon nach der Vorschrift für IX; statt Perchlorsäure fügt man konzentrierte Salzsäure zu und destilliert das Lösungsmittel bis fast zur Trockne ab. Ausbeute 0,6 g (30% d. Th.) grüne Nadeln, die durch Umfällen aus Alkohol und Äther gereinigt werden. Schmp. 208–209° (Zers.).

$C_{12}H_{13}N_2Cl$  (212,7) ber.: N 12,67;  
gef.: N 12,93.

2,3-Benzo-5,6-cyclohexano-1,4-diazepiniumperchlorat (X): Aus 1,1 g o-Phenylendiamin und 1,25 g 2-Hydroxymethylencyclohexanon nach der Vorschrift für IX, Ausbeute 0,6 g (20% d. Th.) grünschwarze gefiederte Nadelchen, die durch Umfällen aus Alkohol und Petroläther gereinigt werden.

$C_{13}H_{15}N_2O_4Cl$  (298,8) ber.: N 10,22;  
gef.: N 10,45.

2,3-Benzo-5,6-cycloheptano-1,4-diazepiniumperchlorat (XI): Aus 1,1 g o-Phenylendiamin und 1,4 g 2-Hydroxymethylencycloheptanon nach der Vorschrift für IX, Ausbeute 0,8 g (25% d. Th.) blaugrüne gefiederte Nadelchen. Die Reinigung erfolgte durch Umfällen aus Alkohol und Petroläther.

$C_{14}H_{17}N_2O_4Cl$  (310,8) ber.: N 9,72;  
gef.: N 9,35.

**Zweistufige Darstellung der Diazepiniumsalze (IX—XI, Abb. 1—6) aus den Bis-Kondensationsverbindungen (V—VII)**

Die Verbindungen V—VII werden in sehr wenig Alkohol gelöst und mit wenig 70proz. Perchlorsäure versetzt. Nach kurzem Erwärmen tritt die Farbe des Diazepinsystems auf. Abkühlen mit Trockeneis/Methanol gibt die entsprechenden Diazepiniumperchlorate in geringer Menge als Nadelchen.

Wir danken den Herren Dr. R. BORS DORF und Dr. M. SCHOLZ für die Anfertigung und Diskussionen der Spektren sowie Herrn R. MARTIN für die Anfertigung der Mikroanalysen.

Leipzig, Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 20. September 1962