

Über Umsetzungen von β -Ketoaldehyden und β -Diketonen mit *o*-Phenylendiamin

VON MANFRED WEISSENFELS, REINHARD KACHE und WOLFGANG KRÄUTER

Inhaltsübersicht

Durch säurekatalysierte Kondensation von β -Ketoaldehyden und β -Diketonen mit *o*-Phenylendiamin werden 2,3- und 2,3,4-substituierte 1,5-Benzodiazepine hergestellt. Die Umsetzung versagt bei β -Ketoaldehyden, deren Ketogruppe mit einem Benzolkern konjugiert ist. Es werden dann lediglich Monokondensationsprodukte isoliert, die im Gegensatz zu den aus alkyl- oder benzylsubstituierten β -Ketoaldehyden und *o*-Phenylendiamin in neutraler Lösung gebildeten analogen Kondensationsprodukten nicht cyclisiert werden können.

In einer früheren Mitteilung¹⁾ hatten wir die säurekatalysierte Umsetzung von Hydroxymethylenacyclanononen der Ringgröße C_5-C_7 mit *o*-Phenylendiamin, die zu 2,3-*alicyclisch* kondensierten 1,5-Benzodiazepinen führte, beschrieben. Prinzipiell sollte einer Übertragung dieser Reaktion auf beliebige Hydroxymethylenketone nichts im Wege stehen. Unsere weiteren Untersuchungen zeigten jedoch, daß Hydroxymethylenketone, deren Ketogruppe in Konjugation zu einem Benzolkern steht, mit *o*-Phenylendiamin auch in Gegenwart starker Säuren nur Monokondensationsprodukte bilden, die sich unter den erforderlichen milden Bedingungen nicht zu Diazepinen cyclisieren lassen.

Das Ausbleiben des Ringschlusses wurde erstmals von W. RIED und P. STAHLHOFEN²⁾ an dem aus Hydroxymethylenacetophenon und *o*-Phenylendiamin erhaltenen Kondensationsprodukt beobachtet.

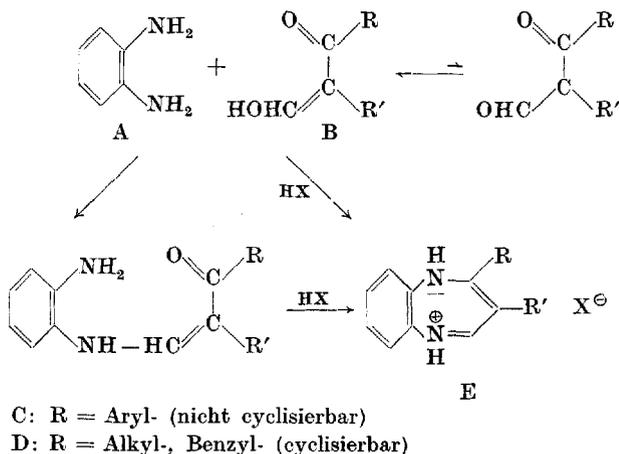
Damit bleibt der Einsatz von Hydroxymethylenketonen zur Darstellung von substituierten 1,5-Benzodiazepinen auf die zugänglichen Alkyl- und Benzylverbindungen beschränkt.

Wir haben *o*-Phenylendiamin (A) mit einer Reihe verschieden substituierter Hydroxymethylenketone (B) unter vergleichbaren Bedingungen umgesetzt und dabei neben nicht cyclisierbaren Monokondensationsprodukten (C) auch

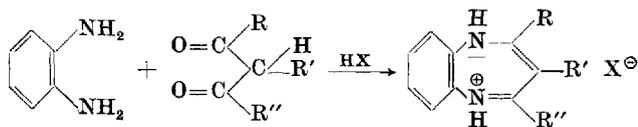
¹⁾ M. WEISSENFELS, U. THUST u. M. MÜHLSTÄDT, J. prakt. Chem. **292**, 117 (1963).

²⁾ W. RIED u. P. STAHLHOFEN, Chem. Ber. **90**, 825 (1957).

cyclisierbare Verbindungen (D) isolieren können. Letztere sind jedoch auf Grund geringer Kristallisationsneigung und geringer Stabilität nur in wenigen Fällen ohne Schwierigkeiten zu gewinnen. Die Umsetzung zu 2,3-substituierten Diazepinen (E) wird deshalb zweckmäßigerweise in einem Reaktionsschritt vollzogen.



Die für β -arylsubstituierte β -Ketoaldehyde gefundene Einschränkung der Reaktivität gegenüber o-Phenyldiamin wurde bei analogen β -Diketonen nicht im gleichen Maße beobachtet. In der Reihe Acetylaceton, Benzoylaceton, Dibenzoylmethan sanken lediglich die Ausbeuten mit steigender Phenylsubstitution ab³⁾⁴⁾. Bei der Umsetzung weiterer β -Diketone zu bisher nicht bekannten 2,3,4-substituierten Diazepinen fanden wir ebenfalls genügende Reaktivität an allen eingesetzten Verbindungen vor.



1. Nicht-cyclisierbare Monokondensationsprodukte

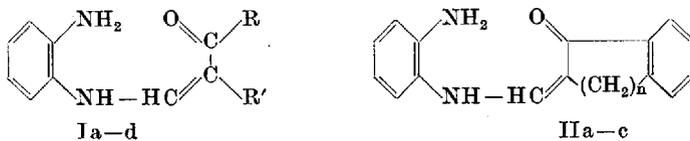
Die durch CLAISEN-Kondensation mit Äthylformiat⁵⁾ zugänglichen Hydroxymethylenverbindungen von Desoxybenzoin, p-Brom-, p-Methoxy- und p-Nitroacetophenon sowie von Indanon-(1), Tetralon-(1) und Benzsube-

³⁾ J. THIELE u. G. STEMMIG, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 955 (1907).

⁴⁾ J. A. BARLTROP, C. G. RICHARDS, D. M. RUSSEL u. G. RYBACK, J. chem. Soc. (London) **1959**, 1132.

⁵⁾ C. R. HAUSER, F. W. SWAMER u. J. T. ADAMS, Organic Reactions, Vol. VIII, S. 59, New York 1954.

ron-(1) werden durch äquimolare Umsetzung mit A in neutraler alkoholischer Lösung bei Raumtemperatur in die gut kristallisierenden Verbindungen Ia–d und IIa–c übergeführt:



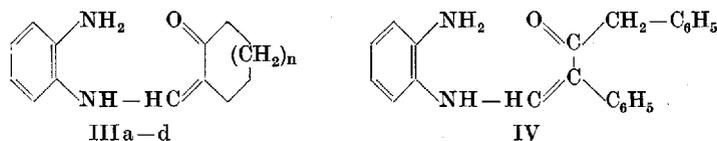
	R	R'
a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
b	(p) Br–C ₆ H ₄	H
c	(p) CH ₃ O–C ₆ H ₄	H
d	(p) O ₂ N–C ₆ H ₄	H

a	n = 1
b	n = 2
c	n = 3

Alle Versuche zur Cyclisierung durch Erhitzen in Benzol- oder Xylollösung in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure oder durch Erwärmen mit 70proz. Perchlorsäure schlugen fehl, ebenso Versuche zur direkten sauren Kondensation von A mit den aufgeführten Hydroxymethylenketonen.

2. Cyclisierbare Monokondensationsprodukte

Aus den Hydroxymethylenverbindungen von Cyclohexanon, -heptanon, -octanon und -decanon sowie von Dibenzylketon und A entstehen unter völlig analogen Reaktionsbedingungen die Verbindungen IIIa–d und IV⁶⁾:

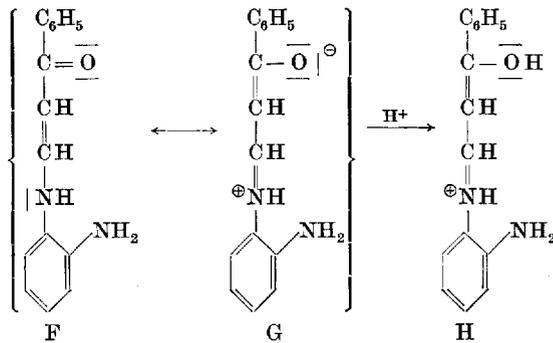


	a	b	c	d
n	1	2	3	5

Der Ringschluß erfolgt nach Zugabe 70proz. Perchlorsäure zur alkoholischen Suspension von IIIa–d bzw. IV bei Raumtemperatur in einer schwach exothermen Reaktion. Aus IIIa und IIIb werden die bereits früher beschriebenen Diazepine mit ankondensiertem 6- bzw. 7gliedrigen Ring erhalten¹⁾. Bei der Cyclisierung von IIIc und III d entstehen tiefrote Lösungen, die nach Aussage der UV-Spektren die Diazepine mit ankondensiertem 8- bzw. 10-gliedrigem Ring enthalten. Die Isolierung scheiterte jedoch infolge starker Hydrolyseempfindlichkeit dieser Diazepinsalze. IV wird glatt in das 2-Benzyl-3-phenyl-1,5-benzodiazepin-perchlorat (VI) übergeführt.

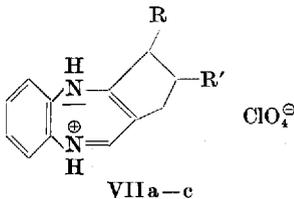
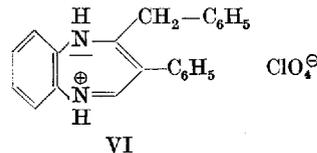
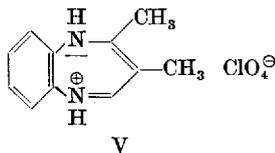
⁶⁾ IIIa kristallisiert im Gegensatz zu den anderen Verbindungen nicht direkt aus der alkoholischen Lösung aus. Es kann erst nach dem Abdestillieren des Alkohols und des Reaktionswassers mit Benzol als Schleppmittel kristallin isoliert werden.

Sämtliche Monokondensationsprodukte wurden durch IR-Spektren charakterisiert. Nicht-cyclisierbare und cyclisierbare Verbindungen sind dabei bezüglich der Lage der charakteristischen Banden identisch. Das Fehlen der CO-Frequenz im üblichen Carbonylbereich und die Farbigkeit der Verbindungen (gelborange bis rot) rechtfertigen die Annahme einer vinylogenen Säureamidstruktur (F) mit Beteiligung einer Merocyaninstruktur am Grundzustand. Es ist wahrscheinlich, daß bei den arylsubstituierten Kondensationsprodukten die Merocyaninstruktur (G) durch Verlängerung des Konjugationssystems stabilisiert ist und damit die Protonisierung zu einem Immoniumion (H) führt, das zur Cyclisierung nicht befähigt ist:



3. 2,3-substituierte 1,5-Benzodiazepine

Durch Umsetzung von A mit den Hydroxymethylenverbindungen von Methyläthylketon, Dibenzylketon, 2-Methyl-, 2-Phenyl- und 3-Methylcyclopentanon unter den früher beschriebenen Reaktionsbedingungen¹⁾ werden die Diazepin-perchlorate V, VI und VIIa–c erhalten:

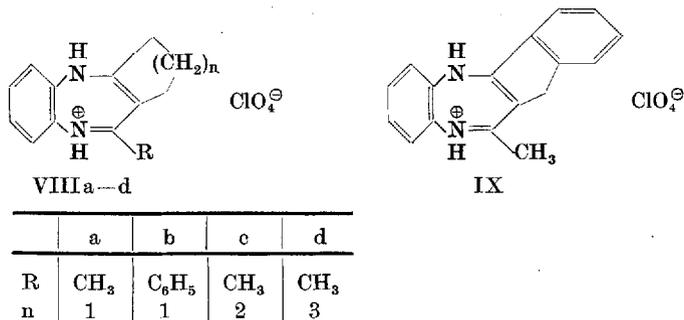


	R	R'
a	CH ₃	H
b	C ₆ H ₅	H
c	H	CH ₃

Die Perchlorate V–VII, insbesondere V, sind sehr hydrolyseempfindlich, lassen sich jedoch leicht kristallin isolieren und können unter Feuchtigkeitsausschluß monatelang unzersetzt aufbewahrt werden.

4. 2,3,4-substituierte 1,5-Benzodiazepine

Nach der von J. THIELE und G. STEIMMIG³⁾ beschriebenen Kondensationsmethode sind aus A und 2-Acetylcyclopentanon, 2-Benzoylcyclopentanon, 2-Acetylcyclohexanon, -cycloheptanon und -indanon die Verbindungen VIIIa—d und IX leicht zugänglich:



Die Perchlorate VIIIa, VIIIb und IX kristallisieren aus der Reaktionsmischung aus, sind wenig hydrolyseempfindlich und somit leicht zu isolieren. Die Perchlorate VIIIc und VIIId sind leicht löslich und stärker hydrolyseempfindlich. Dadurch gelingt ihre Gewinnung nur in 45—55proz. Ausbeute.

Von den kristallin erhaltenen Diazepinperchloraten V—IX wurden Spektren im UV- und sichtbaren Bereich mit dem Universalspektrophotometer USP-2⁷⁾ aufgenommen. Die UV-Spektren weisen die für 1,5-Benzodiazepinsalze typischen Absorptionsmaxima⁸⁾ auf. Die langwelligsten Banden im sichtbaren Spektralbereich sind als Charakteristika im Versuchsteil tabellarisch aufgeführt.

Versuche zur Isolierung der freien Diazepinbasen führten nur bei Verbindung VIIIa zum Erfolg. Die freie Base von VIIIa ist eine farblose, kristalline, wenig beständige Substanz, die nur bei raschem Arbeiten gewonnen werden kann.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroheiztisch „Boetius M^c“ bestimmt (korr. Werte).

1. Monokondensationsprodukte

Allgemeine Kondensationsmethode: (Es gelangen stets äquimolare Mengen der Ausgangsverbindungen zur Umsetzung.) Zu einer Lösung des β -Ketoaldehyds (Hydroxymethylenketon) in wenig Methanol wird unter Rühren bei Raumtemperatur eine konzentrierte

⁷⁾ G. GEPPERT, Exp. Techn. Physik **6**, 79 (1958).

⁸⁾ D. LLOYD, R. H. McDUGALL u. D. R. MARSHALL, J. chem. Soc. (London) **1965**, 3785.

methanolische Lösung von o-Phenylendiamin auf einmal hinzugefügt. Die Kondensationsreaktion verläuft unter Gelb- bis Orangefärbung der Lösung spontan ab und nach wenigen Minuten kristallisiert das Produkt aus. Andernfalls kühlt man die Mischung nach 10 Minuten und führt die Kristallisation durch Reiben mit einem Glasstab herbei. Die Kristalle werden abfiltriert und umkristallisiert. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysenwerte für die Verbindungen I–IV sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1
Monokondensationsprodukte aus o-Phenylendiamin und Hydroxymethylenketonen

Verbindung	Ausbeute (%)	Schmp.	Kristallform Farbigkeit	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
					C	H	N
Ia	78	181–182°	gelbe Nadeln (Äthanol)	$C_{21}H_{18}N_2O$ (314,4)	ber. 80,23 gef. 80,54	5,77 5,91	8,81 8,63
Ib	30	168–169°	gelborange Blättchen ($CHCl_3$)	$C_{15}H_{13}BrN_2O$ (317,2)	ber. 56,80 gef. 57,17	4,13 4,43	8,83 8,33
Ic	60	151–152°	gelbe Nadeln ($CHCl_3$)	$C_{16}H_{16}N_2O_2$ (268,3)	ber. 71,63 gef. 72,11	6,01 6,07	10,44 10,58
Id	71	170–171°	rote Blättchen ($CHCl_3$)	$C_{15}H_{13}N_3O_3$ (283,3)	ber. — gef. —	— —	14,83 14,82
IIa	72	189–191°	gelborange Blättchen (Äthanol)	$C_{16}H_{14}N_2O$ (250,3)	ber. — gef. —	— —	11,30 11,55
IIb	80	131–131,5°	rotorange Nadeln (Äthanol)	$C_{17}H_{16}N_2O$ (264,3)	ber. — gef. —	— —	10,60 11,00
IIc	72	152–153°	gelborange Krist. (Äthanol)	$C_{18}H_{18}N_2O$ (278,3)	ber. — gef. —	— —	10,07 10,02
IIIa	36	124–125° Zers.	gelbe Kristalle ^{a)} (Cyclohexan)	$C_{13}H_{16}N_2O$ (216,3)	ber. 72,19 gef. 72,62	7,46 7,63	12,96 13,24
IIIb	50	118–119°	gelbe Nadeln (Methanol)	$C_{14}H_{18}N_2O$ (230,3)	ber. 73,01 gef. 73,18	7,88 7,93	12,17 12,46
IIIc	39	106–107°	hellgelbe Nadeln (Cyclohexan)	$C_{15}H_{20}N_2O$ (244,3)	ber. 73,74 gef. 73,91	8,25 8,02	11,47 11,53
IIId	49	136–137°	hellgelbe Nadeln (Methanol)	$C_{17}H_{24}N_2O$ (272,4)	ber. 74,96 gef. 75,40	8,88 8,50	10,28 10,22
IV	70	107–108°	gelbe Nadeln (Äthanol)	$C_{22}H_{20}N_2O$ (328,4)	ber. 80,45 gef. 80,81	6,14 6,33	8,53 8,79

^{a)} Kristalle werden isoliert, indem Methanol und Reaktionswasser mit Benzol als Schleppmittel aus dem Reaktionsgemisch herausdestilliert werden.

Tabelle 2
 1,5-Benzodiazepine aus o-Phenylendiamin und β -Ketoaldehyden bzw. β -Diketonen

	Verbindung	Salz	Ausb. (%)	Schmp.	Kristallform Farbigkeit	λ_{\max} (nm)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
								C	H	N
V	2,3-Dimethyl-1,5-benzodiazepin	Perchlorat	39	167—168°	dunkelgrüne Nadeln (Methanol)	534	$C_{11}H_{13}N_2[ClO_4]$ (272,7)	ber. 48,45 gef. 49,12	4,81 5,03	10,28 9,96
VI	2-Benzyl-3-phenyl-1,5-benzodiazepin	Perchlorat	78	161—162°	blauschwarze Kristalle (Methanol)	546	$C_{22}H_{19}N_2[ClO_4]$ (410,9)	ber. 64,31 gef. 64,86	4,66 4,53	6,82 6,18
VII a	3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]cyclopenta[e][1,4]diazepin ^a	Perchlorat	75	191—192°	dunkelgrüne Nadeln (Methanol)	570	$C_{13}H_{15}N_2[ClO_4]$ (298,7)	ber. 52,27 gef. 52,83	5,06 5,32	9,38 8,99
VII b	3-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]cyclopenta[e][1,4]diazepin ^a	Perchlorat	15	169—170° Zers.	blauschwarze Kristalle (Methanol)	572	$C_{18}H_{17}N_2[ClO_4]$ (360,8)	ber. 59,92 gef. 60,64	4,75 4,81	7,77 7,34
VII c	2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]cyclopenta[e][1,4]diazepin ^a	Perchlorat	35	187—188°	dunkelgrüne Nadeln (Methanol)	572	$C_{13}H_{16}N_2[ClO_4]$ (298,7)	ber. 52,27 gef. 53,01	5,06 5,18	9,38 9,37
VIII a	10-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]cyclopenta[e][1,4]diazepin ^a	Perchlorat Hydrochlorid ^b	83 75	251—252° 248—249°	dunkelgrüne Säulen (Methanol) blauviolette Nadeln (Methanol)	550 550	$C_{13}H_{15}N_2[ClO_4]$ (298,7)	ber. 52,27 gef. 52,91	5,06 5,17	9,38 9,28

Tabelle 2 (Fortsetzung)

	Verbindung	Salz	Ausb. (%)	Schmp.	Kristallform Farbigkeit	λ_{\max} (nm)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse		
								C	H	N
	freie Base ^{c)}	—	22 ^{d)}	100—101°	farblose Blättchen (PÄ 50—80°)	—	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ (198,3)	ber. — gef. —	—	14,10 13,62
VIIIb	10-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzo[b]cyclopenta[e][1,4]diazepin ^{a)}	Perchlorat	63	253—254°	schwarze Kristalle (Methanol)	564	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ ClO ₄ (360,8)	ber. 59,92 gef. 60,34	4,75 4,81	7,77 7,38
VIIIc	11-Methyl-1H-2,3,4,5-tetrahydro-dibenzo[b, e][1,4]diazepin ^{a)}	Hydrochlorid ^{b)}	55	194—195°	rote Nadeln (Methanol)	484	C ₁₄ H ₁₇ N ₂ Cl (248,8)	ber. 67,58 gef. 67,83	6,89 7,04	11,21 11,34
VIII d	11-Methyl-5,6,7,8,9,10-hexahydro-benzo[b]cyclohepta[e][1,4]diazepin ^{a)}	Perchlorat	43	172—173°	rotbraune Kristalle (Methanol)	475	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ ClO ₄ (320,8)	ber. 55,13 gef. 55,81	5,86 6,10	8,57 9,00
IX	11-Methyl-5,12-dihydro-benz[b]indenol[1,2-e][1,4]diazepin ^{a)}	Perchlorat	28	Zers. ab 256°	blaugrüne Nadeln (Methanol)	551	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ ClO ₄ (346,8)	ber. 58,80 gef. 59,32	4,36 4,43	8,08 7,80

^{a)} Ihren Eigenschaften entsprechend sind VIIa—c als 2,3-substituierte, VIIId—d und IX als 2,3,4-substituierte 1,5-Benzodiazepine aufzufassen. Die Bezeichnung erfolgt jedoch in Übereinstimmung mit den IUPAC-Regeln 1957, indem sie als zweifach anellierte 1,4-Diazepine betrachtet werden [vgl. Chem. Abstr. 62, 352S, 357S, 358S und 888S (1965)].

^{b)} Die Hydrochloride werden durch Verwendung von konzentrierter Salzsäure an Stelle von Perchlorsäure erhalten.

^{c)} Eine gesättigte alkoholische Lösung des Hydrochlorids wird bis zum Farbumschlag mit konzentrierter Natriummethylatlösung versetzt, mit viel Wasser verdünnt und filtriert. Der Filtratrückstand wird nach mehrmals umkristallisiert.

^{d)} bezogen auf eingesetztes Diazepinhydrochlorid.

2. 1,5-Benzodiazepine

Allgemeine Kondensationsmethode: (Es gelangen stets äquimolare Mengen der Ausgangsverbindungen zur Umsetzung.) Zu einer Lösung von *o*-Phenylendiamin in möglichst wenig Methanol wird unter Rühren bei Raumtemperatur eine konzentrierte methanolische Lösung der β -Dicarbonylkomponente auf einmal hinzugefügt. Nach 5 Minuten tropft man 70proz. Perchlorsäure (40–50 ml für einen 0,1 molaren Ansatz) in der Weise zu, daß die Temperatur der Reaktionsmischung 20° nicht übersteigt. Nach 30 Minuten wird die tief-farbige Mischung filtriert, der Rückstand mit kaltem Methanol und Äther gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Falls nicht genügend Kristalle ausgeschieden wurden, kühlt man das Filtrat über Trockeneis oder fällt mit Äther. Ausbeuten, Eigenschaften und Analysenwerte für die Verbindungen V–IX sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Wir danken den Herren Dr. SCHOLZ und Dr. BORSORF für die Aufnahme und Diskussion der Spektren sowie Herrn Dipl.-Chem. MARTIN für die Anfertigung der Mikroanalysen.

Herrn Prof. Dr. M. MÜHLSTÄDT sind wir für sein förderndes Interesse an diesen Arbeiten zu Dank verpflichtet.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 10. Oktober 1966.