

Synthese von Dibenzodiazoninonen

Stefanie Quintes und Theophil Eicher*

Saarbrücken, Universität des Saarlandes, Fachrichtung Organische Chemie

Eleuterio Francisco Umpierrez

Montevideo/Uruguay, Catedra de Quimica Organica, Facultad de Quimica, Universidad de la Republica

Eingegangen am 22. April 1999

Herrn Prof. Dr. H. J. Kallmayer mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

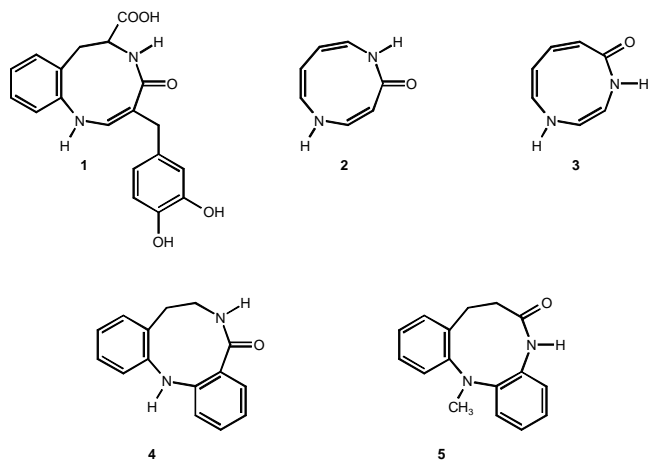
Keywords: Heterocycles, Lactams, Synthetic methods, Diazoninone, Dibenzodiazoninone

Synthesis of Dibenzodiazoninones

Abstract. Efficient total syntheses of dibenzodiazoninones **4/5** are reported which are of chemical and pharmacological interest as structural modifications of the bryophyte constitu-

ent Anthocerodiazonin **1**. The nine-membered aza lactam structure was confirmed by X-ray structural analysis of compound **5**.

Anthocerodiazonin **1**, einer der relativ seltenen stickstoffhaltigen Moos-Inhaltsstoffe [1], wurde 1994 aus dem Hornmoos *Anthoceros agrestis* isoliert [2]. Als Grundgerüst enthält **1** ein heterocyclisches Neunringssystem, das sich vom 2*H*, 5*H*-1,5-Diazonin-2-on **2** ableitet. Über Neunring-Heterocyclen dieses Strukturtyps ist bislang wenig bekannt, lediglich einige hydrierte benzanellierte Vertreter sind in der Literatur beschrieben [3].



Schema 1 Diazoninone und davon abgeleitete Strukturen

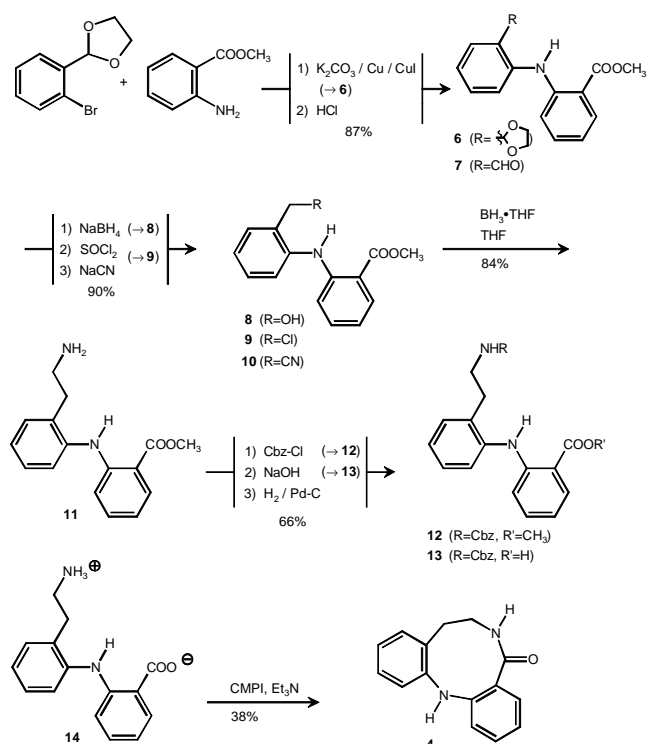
Im Rahmen unserer Arbeiten über die Darstellung und biologische Aktivität von strukturmodifizierten Moos-Inhaltsstoffen [4] berichten wir nachstehend über die Synthese von dibenzanellierten Dihydrodiazoninonen **4/5**, die sich von **2** und dem dazu isomeren 4*H*,5*H*-

1,4-Diazonin-5-on **3** ableiten. Die Dibenzodiazoninone **4/5** sind durch ihre Struktur analogie zu den Dibenzazepin-Pharmaka als potentielle Wirkstoffe von Interesse [5].

Ergebnisse und Diskussion

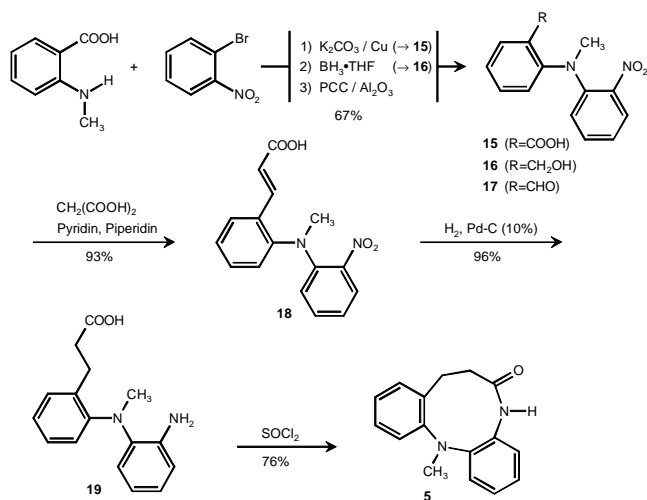
Das Dibenzodiazoninon **4** wird ausgehend vom Diphenylamin- α -carbonester- α' -carbaldehyd **7** aufgebaut, der aus Anthranilsäuremethylester und dem dioxolangeschützten 2-Brombenzaldehyd durch Cu/Cu(I)-katalysierte Ullmann-Kupplung und nachfolgende Entacetalisierung bequem zugänglich ist. Der Esteraldehyd **7** wird chemoselektiv durch NaBH₄ an der Aldehyd-Funktion zum entsprechenden Benzylalkohol **8** reduziert und *via* Chlorid **9** zum Nitril **10** abgewandelt, dessen Reduktion mit Diboran das Amin **11** liefert. Dessen Überführung in das Aminosäure-Betain **14** gelingt nach Schutz der aliphatischen Amin-Funktion mittels Carbobenzoylchlorid (zu **12**), Verseifung der Carbonester-Gruppe (zur Säure **13**) und hydrogenolytische Deblockierung der Amin-Funktion. Das Betain **13** läßt sich durch Mukaiyama-Reaktion mittels 2-Chlor-*N*-methylpyridiniumiodid in Gegenwart von Triethylamin – allerdings lediglich in mäßiger Ausbeute – zum Neunring-Heterocyclus **4** cyclisieren, der damit über 10 Stufen in einer overall-Ausbeute von 13% (bezogen auf Anthranilsäuremethylester) zugänglich ist.

Das *N*-methylierte Dibenzodiazoninon **5** wird nach einem analogen Synthesekonzept gewonnen. Schlüsselbaustein ist der Diphenylaldehyd **17**, der aus *N*-Methylantranilsäure durch S_NAr-Reaktion mit 2-Ni-



Scheme 2 Synthese des Dibenzodiazoninos **4** (Cbz = Benzoyloxycarbonyl-, CMPI = 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid)

trobrombenzol über die Carbonsäure **15**, deren chemoselektiver Reduktion mittels Diboran (zum Benzylalkohol **16**) und Reoxidation (mittels PCC auf Al_2O_3) zugänglich ist. Knoevenagel-Kondensation von **17** mit Malonsäure liefert das Zimtsäure-Derivat **18**, das durch $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ sowohl an der Doppelbindung hydriert als auch an der Nitrogruppe zur primären Aminfunktion reduziert wird. Die resultierende Aminosäure **19** – die im Gegensatz zu **13** nicht als Betain erhalten wird –



Scheme 3 Synthese des Dibenzodiazoninons **5**

cyclisiert bei der Behandlung mit Thionylchlorid *via* Säurechlorid glatt zum Neunring-Heterocyclus **5**, der damit über **6** Stufen in einer overall-Ausbeute von 45% (bezogen auf *N*-Methylantranilsäure) zugänglich ist.

Die Struktur der Neunringlactame **4/5** ist durch ihre spektroskopischen Daten (siehe exp. Teil), die von **5** zusätzlich durch eine Röntgenstrukturanalyse [6] (Abb. 1) gesichert. Die voranstehenden Synthesen liefern die Dibenzodiazoninone in präparativem Maßstab und ermöglichen so ein umfassendes Screening auf biologische Aktivität [7].

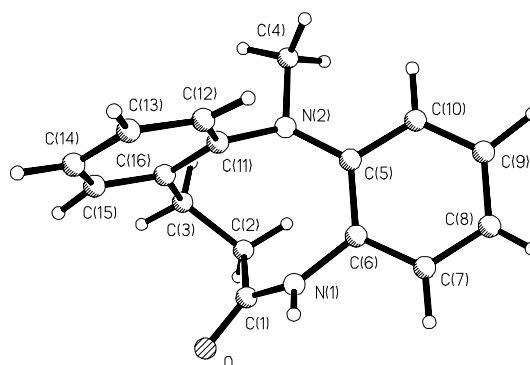


Abb. 1 Räumliche Struktur von 1-Methyl-6,7-dihydrodibenzo[*b,h*]-1,4-diazonin-5-on (**5**) gemäß Kristallstrukturanalyse [6]

Beschreibung der Versuche

$^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie: Bruker AM 400 (TMS als innerer Standard). IR-Spektroskopie: Beckmann Acculab 8 (PC-unterstützt). Massenspektroskopie: Finnigan MAT 90 oder Varian MAT 311. Schmelzpunkte: Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli der Firma Büchi (unkorrigiert). Säulenchromatographie: stationäre Phase Kieselgel (Korngröße 63–200 μm) der Firma J. T. Baker. Dünnschicht-chromatographie: Kieselgelfolie (Kieselgel HF_{254} nach Stahl) der Firma Merck. CHN-Analyse: Leco CHNS-932; alle Produkte zeigten zufriedenstellende Mikroanalyse ($\text{C} \pm 0,30$ $\text{H} \pm 0,15$).

2-(2-(*N*-2-Methoxycarbonylphenyl)aminophenyl)-1,3-dioxolan (**6**)

Ein Gemisch aus 30,0 g (0,13 mol) 2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxolan [8], 19,8 g (0,13 mol) Antranilsäuremethylester, 14,5 g (0,11 mol) K_2CO_3 , 0,90 g Kupferpulver und 0,90 g Kupfer(I)iodid werden in 100 ml Di-*n*-butylether 22 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt (Ölbadtemperatur 175 °C). Man filtriert heiß von anorganischen Salzen ab und wäscht mit Chloroform nach. Die vereinigten Filtrate werden am Rotationsverdampfer eingedunstet, und das Produkt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ether/Cyclohexan (1:2) gereinigt. Ausb. 26,6 g (68%) gelbe Kristalle, *Fp.* 71 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3305 (NH), 2940, 2880, 1720 (C=O), 1615, 1545, 1485, 1430, 1350, 1290, 1115, 975, 780. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm = 9,56 (s_{br} , 1H, NH); 7,95

(dt, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar-H); 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar-H); 7,33–7,24 (m, 2H, Ar-H); 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ar-H); 6,73 (dt, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H, Ar-H); 5,93 (s, 1H, CH); 4,16–4,01 (m, 4H, CH₂CH₂); 3,90 (s, 3H, OCH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 168,59 (C=O); 147,58; 139,78; 133,86; 131,61; 130,40; 129,59; 127,88; 123,32; 122,86; 117,37; 114,97; 112,95; 101,97 (CH); 65,26 (CH₂); 51,77 (OCH₃). – MS (CI, 120 eV): m/z (%) = 300 (9) [M⁺+1], 299 (41) [M⁺], 271 (21), 255 (21), 195 (22), 151 (18), 106 (22), 91 (17), 84 (100), 83 (23), 69 (40), 56 (87), 55 (35).

N-(2-Formylphenyl)anthranilsäuremethylester (7)

14,2 g (0,05 mol) des Dioxolans **6** werden in 100 ml Aceton gelöst und mit ca. 100 ml Salzsäure (1M) 1,5 h bei 30 °C gerührt. Danach wird das Produkt mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Eine Analysenprobe wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan erhalten. Ausb. 12,0 g (99%) gelbe Kristalle, *Fp.* 109 °C ([9]: 110–112 °C). – IR (KBr): ν /cm⁻¹ = 3 275 (NH), 2 995, 2 940, 2 800, 2 720, 1 730 (C=O), 1 710 (C=O), 1 610, 1 545, 1 480, 1 345, 1 290, 1 260, 1 215, 1 110, 770. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 11,24 (s_{br}, 1H, NH); 9,99 (s, 1H, CHO); 8,00 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,63 (dd, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,43–7,37 (m, 2H, Ar-H); 7,02–6,94 (m, 2H, Ar-H); 3,94 (s, 3H, OCH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 193,17 (CHO); 167,26 (C=O); 144,58; 142,73; 136,20; 134,85; 133,05; 131,96; 122,77; 121,35; 119,68; 119,39; 119,02; 115,58; 52,08 (OCH₃). – MS (CI, 120 eV): m/z (%) = 257 (3) [M⁺+2], 256 (22) [M⁺+1], 255 (100) [M⁺], 222 (12), 196 (24), 195 (43), 168 (11), 167 (26), 85 (11), 84 (10), 83 (17).

N-(2-Hydroxymethylphenyl)anthranilsäuremethylester (8)

Zur Lösung von 4,15 g (16,3 mmol) des Aldehyds **7** in Ether gibt man bei Raumtemperatur 0,31 g (8,13 mmol) NaBH₄ und erhitzt zum Sieden. Nach Zugabe von 10 ml Methanol kocht man noch 30 min unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser aufgenommen, die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ wird das Lösemittel destillativ entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan als Eluens. Ausb. 4,15 g (99%) gelbliche Kristalle, *Fp.* 70 °C ([9]: 69–71 °C). – IR (KBr): ν /cm⁻¹ = 3 430 (OH), 3 310 (NH), 3 020, 2 945, 2 870, 1 720 (C=O), 1 620, 1 545, 1 485, 1 355, 1 290, 1 225, 1 195, 1 120, 1 075, 1 040, 780. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 9,54 (s_{br}, 1H, NH); 8,0 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H, Ar-H); 7,41–7,38 (m, 2H, Ar-H); 7,30–7,24 (m, 2H, Ar-H); 7,10 (dt, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H, Ar-H); 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar-H); 6,72 (dt, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H, Ar-H); 4,70 (s, 2H, OCH₂); 3,89 (s, 3H, OCH₃); 2,03 (s_{br}, 1H, OH). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 168,85 (C=O); 148,10; 139,64; 134,30; 134,04; 131,70; 129,44; 128,69; 124,07; 123,32; 117,25; 114,45; 112,46; 62,95 (OCH₂); 51,85 (OCH₃). – MS (CI, 120 eV): m/z (%) = 259 (4) [M⁺+2], 258 (27) [M⁺+1], 257

(100) [M⁺], 240 (16), 238 (10), 196 (10), 194 (13), 181 (10), 180 (59).

N-(2-Chlormethylphenyl)anthranilsäuremethylester (9)

4,15 g (16,1 mmol) des Alkohols **8** werden in 100 ml wasserfreiem Ether gelöst. Nach Zugabe von einigen Tropfen Pyridin werden 3,84 g (32,3 mmol, 2,35 ml) Thionylchlorid in 100 ml wasserfreiem Ether langsam zugetropft. Man rührt noch eine Stunde nach und löst den ausgefallenen Feststoff mit wenig Dichlormethan. Danach wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel entfernt. Das Produkt wird als Rohprodukt sofort weiterverwendet. – IR (Film): ν /cm⁻¹ = 3 295 (NH), 3 015, 2 940, 2 870, 1 720, 1 615, 1 545, 1 485, 1 350, 1 295, 1 275, 1 225, 1 195, 1 115, 780. Die Charakterisierung durch NMR- und Massenspektren entfällt wegen der Hydrolyseempfindlichkeit der Substanz.

N-(2-Cyanomethylphenyl)anthranilsäuremethylester (10)

Zur Suspension von 0,94 g (19,2 mmol) Natriumcyanid in 50 ml Dimethylsulfoxid wird bei 40 °C die Lösung des Chlors **9** in 100 ml Dimethylsulfoxid getropft. Es wird noch 1 h nachgerührt. Das Gemisch wird in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan als Eluens. Ausb. 3,90 g (91% über 2 Stufen) gelbliche Kristalle, *Fp.* 69 °C. – IR (KBr): ν /cm⁻¹ = 3 295, 3 055, 2 935, 2 860, 2 230 (C≡N), 1 715 (C=O), 1 615, 1 540, 1 480, 1 350, 1 290, 1 220, 1 190, 1 170, 1 115, 780. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 9,25 (s_{br}, 1H, NH); 7,97 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ar-H); 7,34–7,33 (m, 2H, Ar-H); 7,28–7,24 (m, 2H, Ar-H); 6,73 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar-H); 6,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar-H); 3,90 (s, 3H, OCH₃); 3,70 (s, 2H, CH₂CN). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 169,02 (C=O); 148,54; 138,72; 134,44; 131,73; 129,50; 129,39; 126,76; 126,35; 126,12; 117,57; 117,43; 113,56; 111,85; 51,88 (OCH₃); 20,22 (CH₂CN). – MS (CI, 120 eV): m/z (%) = 268 (4) [M⁺+2], 267 (27) [M⁺+1], 266 (73) [M⁺], 235 (20), 208 (19), 207 (100), 206 (47), 205 (28), 180 (14).

N-(2-(β-Aminoethyl)phenyl)anthranilsäuremethylester (11)

Zu 52,0 ml (52,0 mmol) Boran-Tetrahydrofuran Komplexlösung (1M) tropft man langsam eine Lösung von 4,00 g (15,0 mmol) des Nitrils **10** in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und kocht man noch 1,5 h unter Rückfluß. Nach Abkühlen gießt man das Gemisch auf 350 ml Salzsäure (6M) und extrahiert einmal mit wenig Ether. Dann wird die wäßrige Phase mit NaOH-Granulat basisch gestellt und das Produkt mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der Extrakte über MgSO₄ wird das Lösemittel destillativ entfernt. Ausb. 3,40 g (84%) gelbliches Öl. – IR (Film): ν /cm⁻¹ = 3 310 (NH), 3 020, 2 945, 2 855, 1 715 (C=O), 1 615, 1 545, 1 485, 1 295, 1 270, 1 115, 780. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 9,38 (s_{br}, 1H, NH); 7,95 (dd, $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H, Ar-H); 7,34 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, Ar-H); 7,30–7,21 (m, 2H, Ar-H); 7,13 (dt, $J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 2H, Ar-H); 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar-H); 6,68 (dt, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1H, Ar-H); 3,90 (s, 3H, OCH₃); 2,94 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH₂); 2,78 (t, J

= 6,9 Hz, 2H, CH₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 169,13 (C=O); 149,23; 139,12; 135,11; 134,18; 131,58; 130,83; 127,16; 125,31; 125,05; 116,50; 113,64; 111,36; 51,71 (OCH₃); 42,67 (CH₂); 36,08 (CH₂). – MS (CI, 120 eV): *m/z* (%) = 271 (4) [M⁺+1], 270 (31) [M⁺], 251 (26), 241 (57), 220 (19), 210 (17), 209 (100), 208 (35), 181 (17), 180 (70).

N-(2-*b*-(*N'*-Benzyloxycarbonyl)aminoethylphenyl)anthranilsäuremethylester (**12**)

2,00 g (7,39 mmol) des Aminosäureesters **11** werden bei 0 °C mit 1,28 g (9,25 mmol) wasserfreiem K₂CO₃ in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit 1,58 g (9,25 mmol, 1,32 ml) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Es wird 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan als Eluens gereinigt. Ausb. 2,10 g (70%) gelbliches Öl. – IR (Film): *v*/cm⁻¹ = 3 410 (NH), 3 315, 3 060, 3 025, 2 940, 1 755 (C=O), 1 720 (C=O), 1 615, 1 545, 1 485, 1 355, 1 290, 1 195, 1 170, 1 120, 760. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 9,31 (s_{br}, 1H, NH); 7,94 (dd, *J*₁ = 8,2 Hz, *J*₂ = 1,3 Hz, 1H, Ar-H); 7,34–7,21 (m, 9H, Ar-H); 7,11 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, Ar-H); 6,67 (dt, *J*₁ = 7,5 Hz, *J*₂ = 0,9 Hz, 1H, Ar-H); 5,04 (s, 2H, OCH₂); 3,88 (s, 3H, OCH₃); 3,44–3,39 (m, 2H, CH₂); 2,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 169,16 (C=O); 156,31 (NC=O); 149,06; 139,06; 136,72; 134,27; 134,01; 131,61; 130,89; 128,46; 128,00; 127,59; 126,96; 125,28; 125,23; 116,73; 113,61; 111,42; 66,56 (OCH₂); 51,77 (OCH₃); 41,14 (NCH₂); 32,12 (CH₂). – MS (CI, 120 eV): *m/z* (%) = 406 (6) [M⁺ + 2], 405 (30) [M⁺ + 1], 404 (68) [M⁺], 253 (30), 220 (11), 180 (14), 108 (74), 107 (38), 92 (13), 91 (100), 87 (10), 79 (66), 77 (29), 51 (11).

N-(2-*b*-(*N'*-Benzyloxycarbonyl)aminoethylphenyl)anthranilsäure (**13**)

2,76 g (6,82 mmol) des Cbz-geschützten Esters **12** werden mit 0,55 g (13,7 mmol) NaOH in 60 ml Ethanol und 40 ml Wasser 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird am Rotationsverdampfer eingeengt, in Wasser aufgenommen und nicht umgesetztes Edukt durch Extraktion mit Ether zurückgewonnen. Nach Ansäuern der wäßrigen Phase mit HCl wird das Produkt mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, und das Lösemittel wird destillativ entfernt. Ausb. 1,92 g (96% bez. auf umgesetztes Edukt) farblose Kristalle, *Fp.* 109 °C. – IR (KBr): *v*/cm⁻¹ = 3 330 (NH), 3 010, 2 915, 2 855, 2 630, 2 555, 1 735 (C=O), 1 695 (C=O), 1 605, 1 535, 1 470, 1 280, 1 170, 1 140, 775. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 9,21 (s_{br}, 1H, NH); 8,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,32–7,22 (m, 9H, Ar-H); 7,15–7,13 (m, 1H, Ar-H); 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar-H); 6,67 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 5,04 (s, 2H, OCH₂); 3,43–3,42 (m, 2H, CH₂); 2,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 173,21 (COOH); 156,45 (NC=O); 149,84; 138,83; 136,61; 135,16; 134,33; 132,59; 130,92; 128,46; 128,03; 127,71; 125,80; 125,60; 116,82; 113,61; 110,32; 66,67 (OCH₂); 41,16 (CH₂); 32,12 (CH₂). – MS (CI, 120 eV): *m/z* (%) = 391 (8) [M⁺ + 1], 390 (27) [M⁺], 239 (14), 238 (28), 237 (100), 220 (12), 219 (15), 193 (11), 180 (25), 91 (13).

N-(2-(β-Ammonioethyl)phenyl)anthranilat (**14**)

0,70 g (1,79 mmol) der Cbz-geschützten Aminosäure **13** werden mit 0,40 g Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) in 300 ml Ethanol 65 h bei einem Wasserstoffdruck von 2,8 bar hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Solvens destillativ entfernt. Ausb. 450 mg (98%) farbloses Pulver, *Fp.* > 240 °C. – IR (KBr): *v*/cm⁻¹ = 3 405 (NH), 3 220, 2 915, 2 850, 2 670, 1 645 (C=O), 1 615, 1 535, 1 410, 1 315, 1 185, 1 070, 775. – ¹H-NMR (CD₃COOD): δ/ppm = 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H); 7,33–7,30 (m, 3H, Ar-H); 7,24–7,20 (m, 1H, Ar-H); 6,75–6,69 (m, 2H, Ar-H); 3,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH₂); 3,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH₂). – ¹³C-NMR (CD₃COOD): δ/ppm = 173,65 (C=O); 150,89; 140,02; 136,06; 134,16; 133,38; 131,72; 129,45; 127,65; 127,22; 117,81; 114,48; 111,57; 40,92 (CH₂); 30,28 (CH₂). – MS (CI, 120 eV): *m/z* (%) = 257 (50) [M⁺ + 1], 256 (100) [M⁺], 240 (36), 239 (51), 238 (30), 237 (94), 227 (85), 209 (64), 180 (72), 58 (43).

6,7-Dihydrodibenzo[*b,h*]-1,5-diazonin-4-on (**4**)

In eine Lösung von 0,24 g (0,94 mmol) 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid und 0,19 g (1,87 mmol, 0,26 ml) wasserfreiem Triethylamin in ca. 200 ml wasserfreiem Dichlormethan werden 0,20 g (0,78 mmol) feingepulvertes Betain **14** eingetragen. Danach wird 6 h unter Rückfluß erhitzt, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und weitere 2 h refluxiert. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluens gereinigt. Ausb. 70 mg (38%) gelbliches Pulver, *Fp.* 190 °C. – IR (KBr): *v*/cm⁻¹ = 3 215, 3 165, 3 030, 2 910, 1 660, 1 615, 1 515, 1 465, 1 435, 1 375, 1 360, 1 295, 1 190, 890, 775. – ¹H-NMR (d⁶-DMSO), 423 K: δ/ppm = 7,23 (dt, *J*₁ = 7,6 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H, Ar-H); 7,13–7,06 (m, 4H, Ar-H); 7,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H); 6,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar-H); 6,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,43 (s_{br}, 1H, NH); 3,37 (s_{br}, 1H, ½CH₂); 2,92 (s_{br}, 1H, ½CH₂); 2,67 (s_{br}, 2H, CH₂). – ¹³C-NMR (d⁶-DMSO), RT: δ/ppm = 31,41; 34,46; 40,01; 43,70; 118,68; 120,33; 118,70; 121,25; 123,53; 126,65; 124,41; 127,33; 124,64; 127,39; 127,23; 128,66; 128,52; 130,22; 129,32; 130,22; 131,19; 130,86; 132,17; 138,93; 142,10; 146,35; 142,98; 149,70. Verbindung **4** liegt bei Raumtemperatur in zwei Konformeren (Verhältnis in DMSO = ~ 5:1) vor. Durch die Aufnahme eines CH-Korrelationspektrums konnten die einzelnen Signale des ¹H- und des ¹³C-NMR-Spektrums den entsprechenden Komponenten zugeordnet werden [6]. MS (CI, 120 eV): *m/z* (%) = 240 (7) [M⁺ + 2], 239 (28) [M⁺ + 1], 238 (99) [M⁺], 210 (15), 209 (100), 180 (22), 167 (31), 149 (32), 61 (22).

N-Methyl-*N*-(2-nitrophenyl)anthranilsäure (**15**)

33,3 g (0,22 mol) *N*-Methylantranilsäure, 50,0 g (0,25 mol) 2-Bromnitrobenzol, 28,8 g (0,21 mol) wasserfreiem K₂CO₃ und etwas Kupfer-Pulver werden in ca. 120 ml *iso*-Amylalkohol 5 h unter Rückfluß gekocht. Die leichtflüchtigen Substanzen werden durch Wasserdampfdestillation abgetrennt. Der alkalische wäßrige Rückstand wird filtriert und über Aktivkohle refluxiert. Das Filtrat wird langsam mit Salzsäure (2M) angesäuert, das über Nacht auskristallisierte

Produkt wird zur Reinigung 15 min in heißer Salzsäure gerührt, über P_2O_5 i. Vak. getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 48,3 g (80%) orangegelbe Kristalle, *Fp.* 135 °C ([10]: 136–137 °C). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3 325 (O-H), 3 025, 1 740 (C=O), 1 605, 1 515, 1 475, 1 350, 1 290, 1 220, 1 115, 770, 700. – 1H -NMR (d^6 -DMSO): δ/ppm = 12,56 (s_{br} , 1H, OH); 7,68–7,65 (m, 2H, Ar-H); 7,58–7,48 (m, 2H, Ar-H); 7,23–7,15 (m, 3H, Ar-H); 7,04 (m, 1H, Ar-H); 3,29 (s, 3H, NCH_3). – ^{13}C -NMR (d^6 -DMSO): δ/ppm = 167,06 (C=O); 147,25; 142,89; 141,03; 133,44; 132,66; 131,16; 126,72; 125,71; 125,52; 124,33; 122,43; 120,54; 42,65 (NCH_3). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 273 (4) [M^+ + 1], 182 (10), 181 (16), 180 (16), 152 (100), 105 (31), 104 (55), 79 (11), 78 (49), 65 (21), 64 (19), 63 (16), 53 (11), 52 (18), 51 (25), 38 (11), 36 (50).

2-Hydroxymethyl-*N*-methyl-2'-nitrodiphenylamin (16)

20,5 g (75,2 mmol) *N*-Methyl-*N*-(2-nitrophenyl)anthranilsäure **15** werden in ca. 300 ml wfr. Tetrahydrofuran gelöst und auf –5 °C gekühlt. Zu der Lösung werden während 10 min 100 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplexlösung in Tetrahydrofuran (0,1M) getropft. Nach 14 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit Wasser versetzt, mit K_2CO_3 gesättigt und das Produkt mit Ether extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über $MgSO_4$ wird das Lösemittel destillativ entfernt. Ausb. 19,2 g (99%) rotes Öl. – IR (Film): ν/cm^{-1} = 3 470 (O-H), 2 960, 2 855, 1 610, 1 580, 1 525, 1 490, 1 355, 770, 745. – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,52 (d, J = 7,7 Hz, 1H, Ar-H); 7,40 (t, J = 6,9 Hz, 1H, Ar-H); 7,28–7,22 (m, 2H, Ar-H); 7,03–6,93 (m, 3H, Ar-H); 4,62 (s, 2H, CH_2OH); 3,22 (s, 3H, NCH_3). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 145,68; 143,92; 137,68; 135,08; 133,20; 129,85; 128,95; 126,61; 126,38; 125,14; 120,40; 119,97; 61,59 (CH_2OH); 42,55 (NCH_3). – MS (CI, 120 eV): m/z (%) = 258 (9) [M^+], 257 (6), 138 (16), 137 (54), 136 (55), 119 (23), 117 (15), 92 (35), 74 (19), 72 (100), 70 (36).

N-Formyl-*N*-methyl-2'-nitrodiphenylamin (17)

Zu einer Suspension von 111 g (0,11 mol) PCC auf Al_2O_3 in 200 ml Dichlormethan gibt man eine Lösung von 19,2 g (74,3 mmol) 2-Hydroxymethyl-*N*-methyl-2'-nitrodiphenylamin (**16**) in 200 ml Dichlormethan und rührt 2 h bei Raumtemperatur. Danach wird filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ether als Eluens. Ausb. 16,1 g (84%) orange Kristalle, *Fp.* 90–93 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3 045, 2 955, 2 840, 1 690 (C=O), 1 605, 1 510, 1 480, 1 350, 1 290, 1 265, 1 090, 1 055, 775. – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 10,27 (s, 1H, CHO); 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H, Ar-H); 7,26 (m, 1H, Ar-H); 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,07 (t, J = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar-H); 3,38 (s, 3H, NCH_3). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 190,98 (CHO); 150,91; 143,94; 142,25; 135,02; 133,60; 130,45; 130,08; 126,41; 125,51; 123,87; 122,22; 121,87; 43,94 (NCH_3). – MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 257 (4) [M^+ + 1], 256 (37) [M^+], 210 (21), 209 (26), 180 (38), 179 (100), 167 (22), 89 (20), 78 (25), 76 (46), 75 (33), 74 (32), 51 (21), 50 (37), 49 (51), 40 (35), 38 (29).

2-(*N*-Methyl-*N*-(2-nitrophenyl)amino)zimtsäure (18)

Zu einer Lösung von 3,05 g (29,3 mmol) Malonsäure in 100 ml Pyridin gibt man 5,00 g (19,5 mmol) 2-Formyl-*N*-methyl-2'-nitro-diphenylamin (**17**) und ca. 0,5 ml Piperidin. Es wird vier Stunden unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Lösung wird auf ein Gemisch von konz. Salzsäure und Eis gegeben, wobei die Säure auskristallisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Ether umkristallisiert. Ausb. 5,45 g (94%) gelbe Kristalle, *Fp.* 195 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 2 950, 2 875, 1 685 (C=O), 1 605, 1 515, 1 480, 1 450, 1 425, 1 285, 765, 740. – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,95 (d, J = 15,9 Hz, 1H, CH); 7,67–7,60 (m, 2H, Ar-H); 7,53–7,47 (m, 1H, Ar-H); 7,28–7,12 (m, 3H, Ar-H); 7,00 (t, J = 8,0 Hz, 1H, Ar-H); 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar-H); 6,40 (dd, J_1 = 15,9 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H, CH); 3,23 (s, 3H, NCH_3). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ/ppm = 168,41 (C=O); 147,90; 143,34; 141,08; 133,34; 131,21; 130,83; 128,37; 126,12; 126,03; 124,27; 120,58; 120,37; 42,52 (NCH_3). – MS (EI, 90eV): m/z (%) = 300 (1) [M^+ + 2], 299 (10) [M^+ + 1], 236 (9), 197 (8), 194 (15), 191 (11), 88 (8), 70 (33), 45 (100), 44 (8), 43 (9), 39 (12).

N-Methyl-*N*-(2-(β -carboxyethyl)phenyl)-*o*-phenylendiamin (19)

1,50 g (5,03 mmol) der Säure **18** werden mit 0,80 g Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) in 300 ml Ethylacetat 70h bei einem Wasserstoffdruck von 2,8 bar hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösemittel destillativ entfernt. Das Produkt wird in ausreichender Reinheit erhalten. Ausb. 1,30 g (96%) hellbeige Kristalle, *Fp.* 147 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3 325, 3 255 (NH), 2 935, 2 865, 1 700 (C=O), 1 595, 1 490, 1 445, 1 265, 1 240, 1 110, 920, 805. – 1H -NMR (d^6 -DMSO): δ/ppm = 7,20 (m, 2H, Ar-H); 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,98 (m, 1H, Ar-H); 6,82 (m, 1H, Ar-H); 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,44 (m, 2H, Ar-H); 3,30 (s_{br} , 2H, NH_2); 2,94 (s, 3H, NCH_3); 2,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H, CH_2); 2,20 (t, J = 8,0 Hz, 2H, CH_2). – ^{13}C -NMR (d^6 -DMSO): δ/ppm = 173,87 (C=O); 149,03; 142,53; 136,78; 134,09; 129,36; 126,50; 124,76; 123,58; 122,45; 119,94; 116,53; 115,09; 39,60 (NCH_3); 33,28 (CH_2); 25,48 (CH_2). – MS (EI, 70eV) m/z (%) = 271 (12) [M^+ + 1], 270 (96) [M^+], 195 (27), 194 (33), 182 (25), 181 (33), 180 (43), 119 (24), 118 (37), 117 (59), 77 (22), 76 (59), 65 (77), 63 (27), 52 (27), 51 (43), 45 (69), 43 (100), 42 (37), 41 (26), 35 (34).

1-Methyl-6,7-dihydro-dibenzo[*b,h*]-1,4-diazonin-5-on (5)

0,70 g (2,59 mmol) der Aminosäure **19** werden in 200 ml wfr. Tetrahydrofuran zu einer Lösung von 0,37 g (3,11 mmol, 0,23 ml) $SOCl_2$ in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran getropft. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung bis zur Trockne eingedampft und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluens gereinigt. Ausb. 0,51 g (76%) farblose Kristalle, *Fp.* 147 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3 150 (NH), 3 045, 2 945, 2 890, 1 670 (C=O), 1 600, 1 570, 1 490, 1 450, 1 435, 1 390, 1 335, 1 270, 1 240, 1 095, 735. – 1H -NMR (d^6 -DMSO): (343 K): δ/ppm = 7,88 (s_{br} , 1H, NH); 7,21–7,20 (s_{br} , 3H, Ar-H); 7,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,93–6,92 (s_{br} , 3H, Ar-H); 2,98 (s, 3H, NCH_3); 2,94 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH_2); 2,40 (s_{br} , 2H, CH_2). – ^{13}C -NMR (d^6 -

DMSO), 363 K: δ /ppm = 174,33 (C=O); 149,32; 137,53; 132,07; 131,20; 127,83; 126,93; 125,63; 125,54; 121,70; 120,08; 41,57 (NCH₃); 35,65 (CH₂); 30,48 (CH₂). MS (DCI, 120 eV): m/z (%) = 253 (36) [M⁺⁺1], 252 (100) [M⁺], 235 (19), 209 (14), 120 (11), 115 (20), 105 (11), 87 (95), 86 (33), 85 (13), 71 (77), 57 (17), 56 (17).

Literatur

- [1] Y. Asakawa in Progress in the Chemistry of Organic Natural Products (Eds. E. Herz, G. W. Kirby, R. E. Moore, W. Steglich, C. Tamm), Springer, Wien, New York 1995, p.5
- [2] F. Trennheuser, G. Burkhard, H. Becker, Phytochemistry **1994**, 37, 899
- [3] J. M. Muchowski, Can. J. Chem. **1971**, 49, 2023
- [4] H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, R. Mues, Naturwiss. Rundschau **1994**, 47, 131
- [5] In Zusammenarbeit mit H.-F. Moeschler, Bayer AG, Forschung Biotechnologie
- [6] Details siehe Dissertation S. Quintes, Universität des Saarlandes Saarbrücken 1998. Für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse danken wir Prof. Dr. M. Veith und Dr. V. Huch, Fachrichtung 11.1 Anorganische Chemie, Universität des Saarlandes.
- [7] Die Prüfungen auf biologische Aktivität befinden sich in Arbeit, siehe [5]
- [8] J. A. Wytko, E. Graf, J. Weiss, J. Org. Chem. **1992**, 57, 1015
- [9] S. A. Gamage, J. A. Spicer, G. W. Rewcastle, W. A. Denny, Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 699
- [10] H. Burton, C. S. Gibson, J. Chem. Soc. **1924**, 125, 2501

Korrespondenzanschrift:
Prof. Dr. Th. Eicher
Universität des Saarlandes
Fachbereich 11 Organische Chemie
Postfach 151150
D-66041 Saarbrücken
Fax: Internat. code (0)681 302 2409
e-Mail: th.eicher@rz.uni-sb.de