

Lilly Capuano und Klaus Gärtner

FB 14, Organische Chemie der Universität des Saarlandes
D-6600 Saarbrücken, West Germany
Eingegangen am Mai 11, 1981

The 1,5-benzodiazepines **1,6** add benzoylphenylketene (**3**) across the azomethine bond to produce the 1,3-oxazino[3,2-*a*]-1,5-benzodiazepines **4,5,7**. In **6a** azo coupling occurs at the exocyclic methyl group leading to the formation of **10**, while diazo group transfer takes place at the cyclic methylene group to afford **11**. The latter compounds react with **3** without loss of the diazo nitrogen, yielding the diazo-oxazinobenzodiazepine **12**; whereas, by interaction with phenyl isocyanate, the pyrazolo[4,3-*b*]-1,5-benzodiazepine **14** is formed.

J. Heterocyclic Chem., **18**, 1341 (1981).

Die Chemie der 1,5-Benzodiazepine **1** und 1,5-Benzodiazepin-2-one **6** ist nur wenig untersucht worden. Mögliche Reaktionszentren in diesen Systemen sind die cyclische Methylen- und in den 2(4)-Methylderivaten die exocyclische Methylgruppe, die CH-Aktivität besitzen. Doch wird davon für präparative Zwecke nur vereinzelt Gebrauch gemacht (1). Darüberhinaus sollte die Azo-

methingruppe zu Cycloadditionen befähigt sein: Reaktionen dieser Art, die zu neuen Anellierungen an den 7-Ring führen könnten, sind nicht bekannt.

Auf der Suche nach anellierten Benzodiazepinen mit Brückenkopf-Stickstoff setzten wir 2,4-Dimethyl- (**1a**) bzw. 2,4-Diphenyl-3*H*-1,5-benzodiazepin (**1b**) mit Benzoylphenylketen (**3**) um, das durch Thermolyse von Dibenzoyldiazomethan (**2**) *in situ* erzeugt wird. Die in präparativer Ausbeute anfallenden 4*a*,11*b*-Dihydro-1*H*,5*H*-1,3-oxazino[3,2-*a*]-1,5-benzodiazepin-1-one **4** zeigen im ¹H-NMR-Spektrum (Deuteriochloroform) das CH₂-Signal bei $\tau = 7.23$ (**a**) bzw. als AB-Muster um 6.50 (**b**); von den beiden Methylen-Signalen von **4a** bei 7.60 bzw. 8.11 wird in Analogie zu dem weiter unten beschriebenen 2:1-Addukt **5** das zweite dem angularen CH₃ zugeordnet. Die Massenspektren enthalten die Fragmente [1] und [3] der Retroreaktion. Mit überschüssigem **3** bildet **1a** das Bis-oxazinobenzodiazepin **5** (im ¹H-NMR-Spektrum, DMSO, ein Methyl- und zwei Methylen signale bei $\tau = 8.12, 7.20$ (Dublett) und 7.60; im Massenspektrum die Fragmente [3] und [4a]). Ähnlich führt die Thermolyse von 4-Methyl- (**6a**) bzw. 4-Phenyl-2-benzodiazepinon (**6b**) mit **2** zu den 4*a*,6,7,11*b*-Tetrahydro-1*H*,5*H*-1,3-oxazino[3,2-*a*]-1,5-benzodiazepin-1,6-dionen **7** in hoher Ausbeute (¹H-NMR-Spektrum, DMSO, CH₂-Singulett bei $\tau = 7.08$ (**a**) bzw.-Dublett bei 6.80 (**b**); Massenspektrum, [3] und [6]). Die Ringe **4,5** und **7** sind noch nicht bekannt.

Verbindung **1** reagiert nicht mit Aryldiazoniumsalzen. Dagegen ist die Azokupplung des 4-Methylbenzodiazepinons **6a** mit Phenyl diazoniumchlorid (**9a**) beschrieben und das Produkt dieser Reaktion als 3-Phenylazo-4-methyl-2,3-dihydro-1,5-benzodiazepin-2-on (**8**) formuliert worden (2). Die von uns erhaltenen ¹H-NMR-Spektren (DMSO) der Umsetzungsprodukte von **6a** sowohl mit **9a** als auch mit 4-Nitrophenyldiazoniumchlorid (**9b**) widerlegen indessen die angenommene Konstitution, da sie kein Methyl-, dagegen aber ein Methylen- und ein Methinsignal im richtigen Flächenverhältnis sowie zwei NH-Signale bei $\tau = 6.44; 2.20; -0.52$ und -1.30 (aus **9a**)

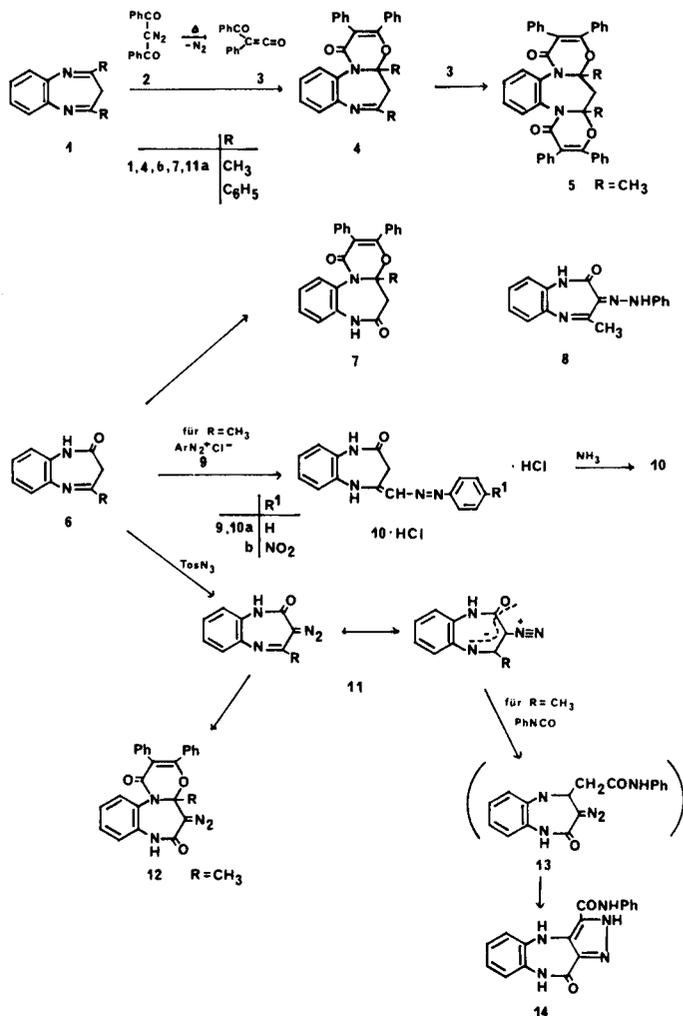


Tabelle 1

Die wichtigsten NMR-Daten der erstmalig hergestellten Verbindungen (τ -Werte) (a)

Nr.	Aromat. H	CH ₃	CH ₂	CH	NH
4a	2.33-2.95	7.60; 8.11	7.23	-	-
4b	1.50-3.20	-	6.50 (b)	-	-
5	2.35-3.00	8.12 (6H)	7.20 (d, 3,5 Hz); 7.60	-	-
7a	2.20-2.86	8.10	7.08	-	-0.15
7b	1.80-3.28	-	6.80 (d, 5 Hz)	-	-0.26
10a	2.40-3.20	-	6.44	2.20	-0.52; -1.30
10b	1.50-2.76	-	6.40	2.04	-0.66; -2.00
11a	2.56-3.22	7.68	-	-	1.46
11b	2.00-3.14	-	-	-	1.74
12	1.75-3.06	8.12	-	-	-0.20
14	1.74-3.06	-	-	-	0.02; -1.14; 2H unter aromat. m.

(a) **4a, b, 5, 11a, b** in deuteriochloroform; **12** in deuteriochloroform/DMSO-d₆ 2:3; **14** in DMF-d₆; alle anderen in DMSO-d₆. (b) AB-Muster.

bzw. 6.40; 2.04; -0.66 und -2.00 (aus **9b**) aufweisen; nach Deuterierung sind die Amin- und nach einiger Zeit auch die Methylensignale verschwunden. Die IR-Spektren zeigen die Azobande bei 1530 bzw. 1540 cm⁻¹. Diese Daten begründen für die Produkte der Azokupplung die Konstitution der 2-(Phenylazomethylen)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,5-benzodiazepin-4-one **10**. Die Azokupplung findet demnach nicht, wie bisher angenommen, an der cyclischen Methylen-, sondern an der exocyclischen Methylgruppe statt. Fehlt diese, wie im Falle von **6b**, so bleibt die Reaktion aus. Dagegen erfolgt in **6a** Diazo-gruppenübertragung an der Methylengruppe: Die 3-Diazo-2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepin-2-one **11** sind bis zur Schmelztemperatur stabil. Sie zeigen im IR-Spektrum die Diazobande bei 2120 cm⁻¹; im ¹H-NMR-Spektrum (Deuteriochloroform) ein NH- bei $\tau = 0.76$ -1.74 und im Falle des methylsubstituierten **11a** ein CH₃- bei 7.68, jedoch kein CH₂-Signal. In dem exemplarisch für **11a** gemessenen Massenspektrum ist außer dem Molekülion das Fragment [M-N₂] sichtbar. Die leichte Bildung und thermische Stabilität dieser Verbindungen lassen sich durch Mesomeriestabilisierung unter Beteiligung der Oxogruppe erklären. Ähnlich wie **6** addiert auch **11a** ein Molekül **3** zum Diazo-tetrahydro-oxazinobenzodiazepin-dion **12** (IR-, Diazobande bei 2100 cm⁻¹; ¹H-NMR-, DMSO, CH₃- und NH-Signale bei $\tau = 8.14$ bzw. -0.14; Massenspektrum, [M-N₂] und [M-N₂-HNCO]). Verbindung **11a** geht mit Phenylisocyanat/Triethylamin unter Erhaltung des Diazostickstoffs eine interessante Anellierung zu dem 4-Oxo-4,5-dihydro-2*H*,10*H*-pyrazolo[4,3-*b*]-1,5-benzodiazepin-1-carbanilid (**14**) ein (IR-, NH-Signale bei 3378; 3340 und 3220; zwei CO-Banden bei 1728 und 1692; kein Diazosignal; ¹H-NMR-Spektrum, DMF-d₆, vier NH-Protonen bei $\tau = -1.14$; -0.02 und überlagert mit den

aromatischen Signalen; Massenspektrum, neben dem Molekülion das Fragment [M-PhNCO]). Für die Bildung von **14** ist eine Zwischenstufe **13** mit erhöhter CH-Aktivität denkbar.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

EXPERIMENTELLER TEIL

Schmelzpunkte: Heizblock Dr. Tottoli.-Elementaranalysen nach Walisch (3). -IR-Spektren: Beckman IR-4230. -¹H-NMR-Spektren: Varian A-60. -Massenspektren: Varian MAT 311.

4a,6-Dimethyl-2,3-diphenyl-4a,11b-dihydro-1*H*,5*H*-1,3-oxazino[3,2-*a*]-1,5-benzodiazepin-1-on (**4a**).

Die Mischung von 0.86 g (5 mmol) 2,4-Dimethyl-3*H*-1,5-benzodiazepin (**1a**) und 1.25 g (5 mmol) Dibenzoyldiazomethan (**2**) in 20 ml Xylol wurde 20 Minuten auf 100° erhitzt. Die von wenig Ungelöstem filtrierte Lösung wurde i.Vak. zur Trockene gedampft, der Rückstand wurde mit Ether aufgeschlämmt und abgesaugt. Umkristallisieren aus Benzol ergab 0.88 g (44%), Zers.-P. 141°, Schmp. unscharf 182°, Molekülpeaks 222 [Benzoylphenylketen (3)]; 172 (**1a**).

Anal. Ber. für C₂₆H₂₂N₂O₂ (394.5): C, 79.16; H, 5.62; N, 7.10. Gef.: C, 79.0; H, 5.58; N, 6.8.

2,3,4a,6-Tetraphenyl-4a,11b-dihydro-1*H*,5*H*-1,3-oxazino[3,2-*a*]-1,5-benzodiazepin-1-on (**4b**).

Diese Verbindung wurde analog dem für **4a** beschriebenen Verfahren aus 1.50 g (5 mmol) 2,4-Diphenyl-3*H*-1,5-benzodiazepin (**1b**) und 1.25 g (5 mmol) **2** erhalten. Umkristallisieren aus Essigester ergab 1.40 g (54%) cremefarbenes **4b**, Schmp. 193°, Molekülpeaks 296 (**1b**) und 222 (**3**).

Anal. Ber. für C₃₆H₂₆N₂O₂ (518.6): C, 83.37; H, 5.05; N, 5.40. Gef.: C, 83.4; H, 4.97; N, 5.4.

4a,5a-Dimethyl-2,3,7,8-tetraphenyl-4a,5a,9a,13b-tetrahydro-1*H*,5*H*,9*H*-bis(1,3-oxazino[3,2-*a*])-1,5-benzodiazepin-1,9-dion (**5**).

Die Mischung von 0.43 g (2,5 mmol) **1a** und 1.25 g (5 mmol) **2** in 10 ml Xylol wurde 20 Minuten auf 100° erhitzt. Nach Erkalten wurde der Niederschlag abgesaugt und mit wenig Ether gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Xylol erhielt man 1.02 g (66%), Zers.-P. 138° (4), Schmp. unscharf 173°, Molekülpeaks 394 (**4a**); 222 (**3**).

Anal. Ber. für C₄₁H₃₂N₂O₄ (616.7): C, 79.85; H, 5.23; N, 4.43. Gef.: C, 79.8; H, 5.44; N, 4.5.

4a-Methyl-2,3-diphenyl-4a,6,7,11b-tetrahydro-1*H*,5*H*-1,3-oxazino[3,2-*a*]-1,5-benzodiazepin-1,6-dion (**7a**).

Diese Verbindung wurde analog dem für **5** beschriebenen Verfahren aus 0.87 g (5 mmol) 4-Methyl-2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepin-2-on (**6a**) und 1.25 g (5 mmol) **2** in 20 ml Xylol dargestellt. Nach Umkristallisieren aus Methanol und Trocknen bei 90°/14 Torr erhielt man 1.62 g (81%), Schmp. 234°.

Anal. Ber. für C₂₅H₂₀N₂O₃ (396.4): C, 75.74; H, 5.09; N, 7.07. Gef.: C, 75.7; H, 5.10; N, 7.1.

2,3,4a-Triphenyl-4a,6,7,11b-tetrahydro-1*H*,5*H*-1,3-oxazino[3,2-*a*]-1,5-benzodiazepin-1,6-dion (**7b**).

Diese Verbindung wurde analog dem für **7a** beschriebenen Verfahren aus 1.18 g (5 mmol) 4-Phenyl-2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepin-2-on (**6b**) erhalten. Umkristallisieren aus Benzol ergab 2.07 g (90%), Schmp. 168° (Zers.); Molekülpeaks 236 (**6b**); 222 (**3**).

Anal. Ber. für C₃₀H₂₂N₂O₃ (458.5): C, 78.58; H, 4.84; N, 6.11. Gef.: C, 78.4; H, 4.90; N, 6.3.

2-(4-Nitrophenylazomethylen)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,5-benzodiazepin-4-on (**10b**).

Diese Verbindung wurde analog dem für 2-(Phenylazomethylen)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-on (**10a**) (**2**) aus **6a** und 4-Nitrophenyldiazoniumchlorid (**9b**) dargestellt. Die Ausbeute an Hydrochlorid betrug 2.85 g (79%) weinrote Kristalle, Schmp. 248° (Zers.). Aus diesen wurden nach Zersetzung mit Ammoniak und Umkristallisieren aus DMF/Wasser 1.71 g (52%) gelbes **10b** erhalten, Schmp. 272°.

Anal. Ber. für $C_{16}H_{13}N_5O_3$ (323.3): C, 59.44; H, 4.05; N, 21.66. Gef.: C, 59.4; H, 4.09; N, 21.4.

3-Diazo-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-one (**11**).

Allgemeine Arbeitsvorschrift.

Zu 10-40 mmol **6** in 15-25 ml Ethanol wurden die gleichmolaren Mengen Natrium in 15-20 ml Ethanol und unter Rühren tropfenweise Tosylazid gegeben. Nach 2 Stunden wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Essigester bei 50° extrahiert. Die Auszüge wurden i.Vak. eingeeengt, die sich ausscheidenden Kristalle abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert. Anstelle von Natriumethylat konnten auch 10-30 ml Triethylamin eingesetzt werden, doch war die Ausbeute geringer.

3-Diazo-4-methyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-on (**11a**).

Diese Verbindung wurde aus 7.00 g **6a**, 0.92 g Natrium und 8.00 g Tosylazid (je 40 mmol) erhalten. Die Ausbeute betrug 5.95 g (75%) gelbe Kristalle, Zers.-P. 139° (4), Schmp. 243-245°.

Anal. Ber. für $C_{10}H_8N_4O$ (200.2): C, 59.99; H, 4.03; N, 27.99. Gef.: C, 59.8; H, 3.85; N, 27.7.

3-Diazo-4-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-on (**11b**).

Diese Verbindung wurde aus 3.0 g **6b**, 0.3 g Natrium und 2.6 g Tosylazid (je 13 mmol) erhalten. Die Ausbeute betrug 1.4 g (41%)

orange-gelbe Kristalle, Schmp. 157° (4) (Zers.).

Anal. Ber. für $C_{15}H_{10}N_4O$ (262.3): C, 68.69; H, 3.84; N, 21.36. Gef.: C, 68.6; H, 3.74; N, 21.1.

5-Diazo-4a-methyl-2,3-diphenyl-4a,6,7,11b-tetrahydro-1H,5H-1,3-oxazino-[3,2-a]-1,5-benzodiazepin-1,6-dion (**12**).

Diese Verbindung wurde analog dem für **7a** beschriebenen Verfahren aus 1.00 g (5 mmol) **11a** und 1.25 g (5 mmol) **2** dargestellt. Umkristallisieren aus Essigester ergab 1.52 g (72%) blaßgelbes **12**, Schmp. um 200° (4), nahezu momentanes Wiedererstarren zu einer farblosen Masse, die bis 310° nicht schmilzt; Molekülpeak 394 (M-N₂).

Anal. Ber. für $C_{25}H_{18}N_4O_3$ (422.4): C, 71.08; H, 4.30; N, 13.26. Gef.: C, 71.2; H, 4.40; N, 13.4.

4-Oxo-4,5-dihydro-2H,10H-pyrazolo[4,3-b]-1,5-benzodiazepin-1-carbox-anilid (**14**).

Die Mischung von 1.00 g (5 mmol) **11a** in 20 ml Toluol, 1 ml Triethylamin und 0.60 g (5 mmol) Phenylisocyanat wurde 2 Stunden auf 90° erhitzt. Nach Erkalten hatten sich 0.32 g (20%) gelbe Kristalle ausgeschieden, die aus Essigester/Petrolether umkristallisiert wurden, Schmp. 211° (Zers.); Molmasse 319 (MS).

Anal. Ber. für $C_{17}H_{13}N_5O_2$ (319.3): C, 63.94; H, 4.10; N, 21.93. Gef.: C, 63.6; H, 4.05; N, 21.7.

LITERATUR

- (1) S. Veibel und J. I. Nielsen, *Chem. Ber.*, **99**, 2709 (1966).
- (2) L. V. Pribega, V. I. Avramenko, Z. F. Solomko und A. M. Sipyagin, *Chem. Heterocyclic Compd.*, 1270 (1978); *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, 1558 (1978).
- (3) W. Walisch, *Chem. Ber.*, **94**, 2314 (1961).
- (4) Im vorgeheizten Heizblock.