

Herbert Bartsch* und Otto Schwarz (1)

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währinger Straße 10,
A-1090 Wien, Austria

Horst Völlenkne*

Institut für Mineralogie, Kristallographie und Strukturchemie, Technische Universität Wien,
Getreidemarkt 9, A-1060 Wien, Austria
Eingegangen am 22 Juli. 1982

Die Synthese und Strukturaufklärung eines neuen tricyclischen Heteroringsystems werden beschrieben.
Die Struktur wurde durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt.

J. Heterocyclic Chem., **20**, 673 (1983).

Wie bereits berichtet (2), erhielten wir bei der Umsetzung von 2-Aminophenol mit 2,3-Dibrompropionsäuremethylester in Aceton/Kaliumcarbonat neben dem als Hauptprodukt isolierten 3,4-Dihydro-2H-1,4-benzoxazin-2-carbonsäuremethylester eine kristalline Substanz, deren Strukturaufklärung Gegenstand vorliegender Arbeit ist.

Die Elementaranalyse zeigte einen unerwartet hohen Anteil an Kohlenstoff bei einem in Bezug auf die Reaktionskomponenten niedrigen Sauerstoffgehalt. Von den aus der Summenformel $C_{21}H_{27}NO$ ermittelten neun Doppelbindungsäquivalenten waren drei katalytisch hydrierbar. Diese Tatsache und der kernresonanzspektroskopisch gesicherte Benzolring, an den die Heteroatome gebunden sein mußten, ließ die Verbindung als tricyclisches System identifizieren.

Die Signale zweier Singulets von je zwei geminalen Methylgruppen und zwei Methylsignalen mit allylischer Kopplung zeigten, daß mindestens drei Lösungsmittelmoleküle in der Verbindung eingebaut worden waren. Bei Syntheseversuchen wurde festgestellt, daß die Substanz auch aus 2-Aminophenol mit Aceton unter Katalyse von *p*-Toluolsulfonsäure gebildet wurde. Dies bewies, daß sämtliche nichtaromatische Kohlenstoffatome aus Acetonmolekülen stammen und die Verbindung

durch eine sauer katalysierte Kondensation unter Eliminierung aller Sauerstoffatome entstanden sein mußte.

Die Kombination der spektroskopischen Daten ließ zwar die Formulierung einzelner Partialstrukturen zu, doch war deren Verknüpfung zu einem zweifelsfreien Strukturvorschlag nicht möglich.

Daher wurde eine röntgenographische Strukturbestimmung an einem Einkristall durchgeführt.

Die Kristallstruktur der Verbindung.

Die Aufnahmen erfolgten bei Raumtemperatur auf einem Vierkreis-Diffraktometer des Typs PW 1100 mit $MoK\alpha$ -Strahlung (Graphit-Monochromator). Weitere Aufnahmebedingungen und die gewonnenen kristallographischen Daten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die Struktur wurde mit direkten Methoden (3) gelöst und nach der Methode der kleinsten Quadrate verfeinert (4) (Tabelle 2). Die Temperaturkoeffizienten wurden für alle Atome isotrop eingesetzt, wobei für die Wasserstoffatome zwei Pauschalwerte verfeinert wurden (Tabelle 2). Die Lageparameter der Wasserstoffatome wurden geometrisch an die jeweiligen Kohlenstoffatome gebunden und mit diesen verfeinert. Die sechs Methylgruppen wurden in je eine starre Gruppe zusammengefaßt und besaßen somit während der Verfeinerung die Möglichkeit zur Rotation.

Die berechneten interatomaren Abstände und Winkel sind in Tabelle 3 und 4 zusammengestellt. Der Dihydropyridinring weicht mit ca. 0.05 Å nur wenig von der planaren Konformation in Richtung auf eine Wannenform

Tabelle 1
Kristallographische Daten für 1

Raumgruppe		P2 ₁ /c (Nr.14)
Gitterparameter:	a	14.250(2)
	b	12.107(2)
	c	11.243(2)
	β	105.76(1)
Zellinhalt	Z	4
Röntgengichte	D _x	1.10 g cm ⁻³
Aufnahmebedingungen:		
Abmessungen des Einkristalls		0.2 × 0.15 × 0.4 mm
ω -Scan		0.70°
ω -Bereich		2 — 24°
Anzahl der Reflexe in der asymm. Einheit		2948
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$		1488
R-Wert		0.083

SCHEMA

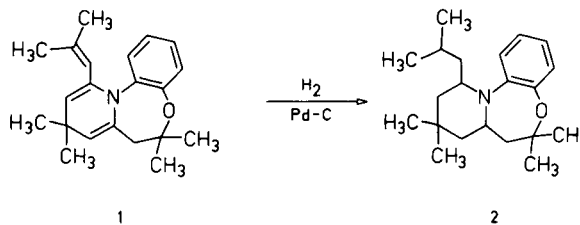


Tabelle 2

Atomparameter und Temperaturkoeffizienten für 1
(Koordinaten $\times 10^4$ für C, N, O; $\times 10^3$ für H)

Atom	x/a	y/b	z/c	$10B[\text{Å}^2]$
C(1)	1640(4)	2014(4)	2305(5)	44
C(2)	0789(4)	2089(5)	2684(5)	47
C(3)	0159(4)	2960(4)	2293(5)	49
C(4)	0370(4)	3778(4)	1539(5)	44
C(4a)	1215(4)	3695(4)	1169(5)	36
O(5)	1410(2)	4482(3)	0372(3)	41
C(6)	2197(4)	5262(4)	0940(5)	42
C(7)	3052(4)	4638(4)	1797(4)	40
C(7a)	3349(4)	3619(4)	1235(5)	37
C(8)	4184(4)	3535(4)	0915(5)	45
C(9)	4503(4)	2532(5)	0361(5)	45
C(10)	3736(4)	1662(5)	0179(5)	46
C(11)	2910(4)	1760(4)	0502(5)	39
N(12)	2690(3)	2727(3)	1073(3)	38
C(12a)	1852(4)	2811(4)	1522(4)	35
C(13)	1792(4)	6119(5)	1652(5)	54
C(14)	2459(4)	5756(5)	-0171(5)	52
C(15)	4671(4)	2839(5)	-0904(5)	61
C(16)	5486(4)	2104(5)	1193(6)	58
C(17)	2111(4)	0940(4)	0154(5)	45
C(18)	2166(4)	-0131(5)	0471(5)	53
C(19)	1297(5)	-0868(5)	-0002(6)	72
C(20)	3046(5)	-0640(6)	1337(7)	76
H(11)	214	134	262	68
H(21)	062	147	328	68
H(31)	-051	301	258	68
H(41)	-012	447	125	68
H(71)	285	440	262	68
H(72)	367	519	205	68
H(81)	466	424	107	68
H(101)	386	090	-025	68
H(131)	239	669	120	68
H(132)	155	580	242	68
H(133)	120	654	102	68
H(141)	300	638	021	68
H(142)	184	613	-081	68
H(143)	277	514	-065	68
H(151)	488	208	-127	68
H(152)	525	344	-080	68
H(153)	401	316	-153	68
H(161)	569	139	074	68
H(162)	543	187	210	68
H(163)	604	274	128	68
H(171)	142	123	-041	68
H(191)	166	-152	-036	99
H(192)	068	-059	-072	99
H(193)	106	-118	077	99
H(201)	273	-109	197	99
H(202)	367	-017	186	99
H(203)	327	-122	074	99

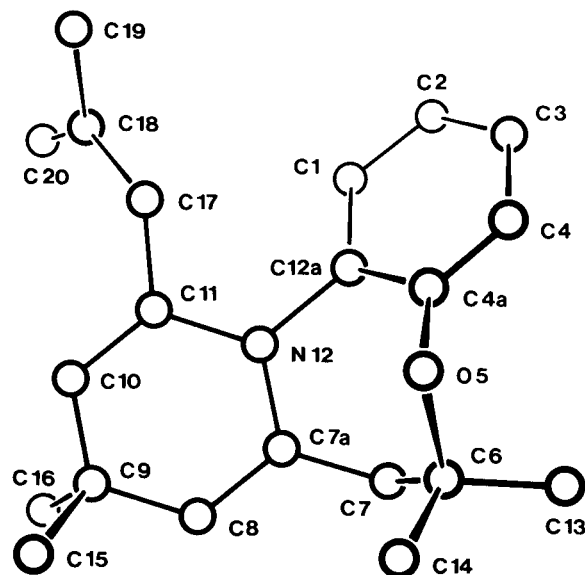


Abbildung 1. Projektion eines Moleküls von 1 (ohne H-Atome).

Tabelle 3

Interatomare Abstände für 1

Atom-1	Atom-2	Abstand[Å]
C(1)	C(2)	1.393(6)
C(1)	C(12a)	1.393(6)
C(2)	C(3)	1.377(6)
C(3)	C(4)	1.389(6)
C(4)	C(4a)	1.380(6)
C(4a)	C(12a)	1.390(6)
O(5)	C(4a)	1.386(5)
O(5)	C(6)	1.471(6)
C(6)	C(7)	1.532(7)
C(6)	C(13)	1.517(7)
C(6)	C(14)	1.520(7)
C(7)	C(7a)	1.499(6)
C(7a)	C(8)	1.337(6)
C(8)	C(9)	1.491(7)
C(9)	C(10)	1.491(7)
C(9)	C(15)	1.551(7)
C(9)	C(16)	1.548(7)
C(10)	C(11)	1.328(6)
C(11)	C(17)	1.480(7)
C(17)	C(18)	1.342(7)
C(18)	C(19)	1.502(8)
C(18)	C(20)	1.496(8)
N(12)	C(7a)	1.411(6)
N(12)	C(11)	1.411(6)
N(12)	C(12a)	1.421(5)

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop (Fa. Reichert, Wien) bestimmt und sind unkorrigiert. Das IR-Spektrum wurde in Chloroform als Lösungsmittel mit dem Perkin-Elmer IR-237 aufgenommen. Zur Aufnahme der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in Deuteriochloroform als Lösungsmittel mit Tetramethylsilan als innerem Standard diente das Varian T 60. Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit

ab. Die relative Lage der beiden Sechsringe wird durch den sie verbindenden Oxazepinring bestimmt und liegt bei ca. 43 Grad.

Die röntgenographisch ermittelte Struktur der Verbindung 1, der somit als Derivat des Pyrido[2,1-d][1,5]benzoxazepins ein neues tricyclisches Heteroringssystem zu Grunde liegt, ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

Tabelle 4

Interatomare Winkel für **1**

Atom-1	Atom-2	Atom-3	Winkel[°]
C(2)	C(1)	C(12a)	120.2(5)
C(1)	C(2)	C(3)	119.9(6)
C(2)	C(3)	C(4)	120.6(6)
C(3)	C(4)	C(4a)	118.9(5)
C(4)	C(4a)	C(12a)	121.7(5)
C(4)	C(4a)	O(5)	119.3(5)
O(5)	C(4a)	C(12a)	119.0(4)
C(4a)	O(5)	C(6)	115.0(4)
O(5)	C(6)	C(7)	109.8(4)
O(5)	C(6)	C(13)	108.3(4)
O(5)	C(6)	C(14)	103.0(4)
C(7)	C(6)	C(13)	110.8(5)
C(7)	C(6)	C(14)	112.3(5)
C(13)	C(6)	C(14)	112.2(5)
C(6)	C(7)	C(7a)	114.1(4)
C(7)	C(7a)	C(8)	123.4(5)
C(7)	C(7a)	N(12)	115.5(4)
C(8)	C(7a)	N(12)	121.1(5)
C(7a)	C(8)	C(9)	124.7(5)
C(8)	C(9)	C(10)	109.7(5)
C(8)	C(9)	C(15)	109.2(5)
C(8)	C(9)	C(16)	110.4(5)
C(10)	C(9)	C(15)	109.5(5)
C(10)	C(9)	C(16)	110.8(5)
C(15)	C(9)	C(16)	107.1(5)
C(9)	C(10)	C(11)	124.8(6)
C(10)	C(11)	C(17)	122.9(5)
C(10)	C(11)	N(12)	121.4(5)
N(12)	C(11)	C(17)	115.3(5)
C(11)	C(17)	C(18)	126.3(5)
C(17)	C(18)	C(19)	119.8(6)
C(17)	C(18)	C(20)	123.3(6)
C(19)	C(18)	C(20)	116.8(6)
C(7a)	N(12)	C(11)	118.1(4)
C(7a)	N(12)	C(12a)	119.6(4)
C(11)	N(12)	C(12a)	122.2(4)
C(1)	C(12a)	C(4a)	118.5(5)
C(1)	C(12a)	N(12)	121.4(5)
C(4a)	C(12a)	N(12)	120.0(5)

dem Varian MAT 311 A. Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck), 230-300 mesh verwendet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum mittels Rotationsverdampfer abdestilliert.

7,9-Dihydro-6,6,9,9-tetramethyl-11-(2-methyl-1-propenyl)-6*H*-pyrido[2,1-*d*][1,5]benzoxazepin (**1**).

a) Aus dem bei der Darstellung von 3,4-Dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-2-carbonsäuremethylester aus 2.18 g (20 mmole) 2-Aminophenol und 5.92 g (24 mmole) 2,3-Dibrompropionsäuremethylester in Aceton (2) erhaltenen Öl werden durch Säulenchromatographie mit Benzol/Ethylacetat (8:2) 0.92 g (15%) **1**, R_f = 0.69, gewonnen, Schmp. 90-91° (aus Methanol); IR: 1680 (C=C), 1490 cm⁻¹; ¹H-NMR: δ = 1.16 (s, (CH₃)₂C, 6 H), 1.35 (s, (CH₃)₂C, 6 H), 1.56 (d, CH₃, 3 H, J = 1.6 Hz), 1.81 (s, CH₃, 3 H, J = 1.6 Hz), 4.23-4.33 (m, CH, 1 H), 4.35-4.41 (m, CH, 1 H), 5.10-5.21 (m, CH, 1H), 6.63-7.08 (m, arom., 4 H); ¹³C-NMR (Deuteriochloroform): δ = 19.62 (qu, CH₃), 25.58 (qu, CH₃), 26.99 (qu, (CH₃)₂C), 31.88 (s, C—9), 34.02 (qu, CH₃), 43.20 (t, CH₂), 80.24 (s, C—6), 107.81 (d, CH), 112.30 (d, CH), 122.81 (d, CH), 123.21 (d, CH), 123.40 (d, CH), 125.16 (d, CH), 127.65 (d, CH), 132.76 (s), 134.10 (s), 135.61 (s), 135.81 (s), 149.91 (s); MS: m/e 309 (M⁺, 2), 294 (100).

Anal. Ber. für C₂₁H₂₇NO: C, 81.51; H, 8.79; N, 4.53. Gef.: C, 81.31; H, 8.58; N, 4.52.

b) Eine Lösung von 1.09 g (10 mmole) 2-Aminophenol in 65 ml absolutem Aceton wird unter Katalyse von *p*-Toluolsulfonsäure 18 Stunden zum Sieden erhitzt, anschließend zur Trockene gebracht und der Rückstand in Ether aufgenommen. Nachdem mit 2*N* Natronlauge gewaschen wurde und das Lösungsmittel abdestilliert war, werden aus dem verbleibenden Öl durch Säulenchromatographie mit Benzol/Ethylacetat (8:2) 1.6 g (52%) **1** isoliert.

7,7a,8,9,10,11-Hexahydro-6,6,9,9-tetramethyl-11-(2-methylpropyl)-6*H*-pyrido[2,1-*d*][1,5]benzoxazepin (**2**).

Eine Lösung von 309 mg (1 mmol) **1** in 10 ml absolutem Chloroform wird mit Palladium-Kohle als Katalysator bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und dem Abdampfen des Lösungsmittels verbleibt **2** in quantitativer Ausbeute, Schmp. 69-71° (aus Methanol); NMR: δ = 0.66-2.15 (m, 27 H), 3.06-3.66 (m, 2 H), 6.76-7.15 (m, arom., 4 H); MS: m/e 315 (M⁺, 8), 298 (11), 258 (100).

Anal. Ber. für C₂₁H₃₃NO: C, 79.97; H, 10.53; N, 4.43. Gef.: C, 79.61; H, 10.37; N, 4.32.

Wir danken Herrn Univ.-Doz. Dr. E. Haslinger (Institut für Organische Chemie der Universität Wien) für die Aufnahme des ¹³C-NMR-Spektrums am Bruker WM-250, das im Rahmen des Projekts Nr. 4009 des Österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung zur Verfügung steht. Herrn Dr. A. Nikiforov (Institut für Organische Chemie der Universität Wien) danken wir für die Aufnahme der Massenspektren und Herrn Dr. J. Zak (Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien) für die Durchführung der Elementaranalysen.

LITERATUR UND NOTEN

- (1) Teilergebnisse der Dissertation, Universität Wien, 1982.
- (2) H. Bartsch und O. Schwarz, *Arch. Pharm.*, **315**, 538 (1982).
- (3) *Multan-78*, Peter Main (1978).
- (4) *Shelx-76*, G. M. Sheldrick (1976).

English Summary.

By heating 2-aminophenol in acetone with catalytic amounts of *p*-toluenesulfonic acid a new heterocyclic ring system, which structure is described by X-ray analysis, was obtained.