

Über die Synthese von 1,3,4-Benzotriazepin-2,5-dionen

Von

O. Hromatka, F. Krenmüller und M. Knollmüller

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
A-1060 Wien, Getreidemarkt 9

(Eingegangen am 29. Oktober 1968)

Aus Isatosäureanhydriden erhält man durch Umsetzen mit 1,2-Dimethylhydrazin die entsprechenden 1',2'-Dimethylanthranylensäurehydrazide, die sich mit Phosgen zu 1,3,4-Benzotriazepin-2,5-dionen cyclisieren lassen.

Synthesis of 1.3.4-benzotriazepine-2.5-diones

By reaction of isatoic anhydrides with 1.2-dimethylhydrazine the corresponding 1'.2'-dimethylanthranyl acid hydrazides are formed. The reaction of the latter with phosgene yields 1.3.4-benzotriazepine-2.5-diones.

1,3,4-Benzotriazepine wurden in der Literatur bereits beschrieben: *Busch*¹ gelangte zum 1,3,4-Benzotriazepinsystem, indem er 1-(2-Aminobenzyl)-1-phenylhydrazin mit Phosgen bzw. Schwefelkohlenstoff umsetzte, während *Sulkowski* und *Childress*^{2, 3} 2-Aminobenzophenone mit Carbazinsäureäthylester kondensierten bzw. 2-Aminobenzophenonhydrazone mit Phosgen cyclisierten. *Langis* und *Charest*⁴ schließlich stellten 1,3,4-Benzotriazepin-2,5-dione her, indem sie Isatosäureanhydride mit Semicarbaziden bzw. (2-Aminobenzoyl)hydrazide mit Harnstoff in siedendem Dekalin erhitzten.

In der vorliegenden Arbeit wurden 1,3,4-Benzotriazepine nach folgendem Reaktionsschema synthetisiert:

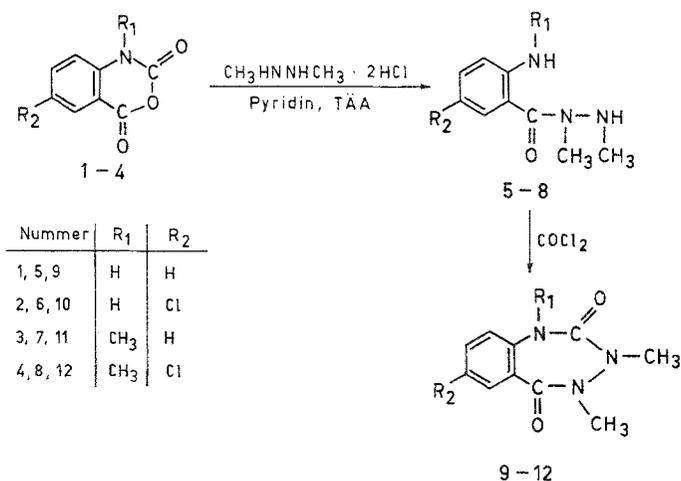
¹ *M. Busch*, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 2897 (1894).

² *T. S. Sulkowski* und *S. J. Childress*, U.S. Pat. 3 176 008; Chem. Abstr. **62**, 16284b (1965).

³ *T. S. Sulkowski* und *S. J. Childress*, J. Med. Chem. **7**, 386 (1964).

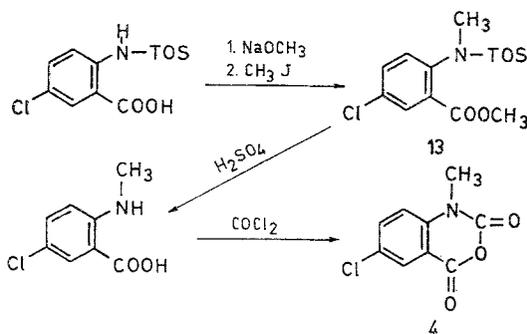
⁴ *A. L. Langis* und *M.-P. Charest*, Chim. Théor. **2**, 349 (1967).

Reaktionsschema A



Von den Isosäureanhydriden 1—4 sind die ersten drei literaturbekannt, 4 wurde nach Reaktionsschema B synthetisiert. Die dabei als Zwischenprodukt auftretende 5-Chlor-N-methylantranilsäure wurde bereits von Keller⁵ beschrieben, der sie durch Sandmeyer-Reaktion aus 5-Amino-N-methylantranilsäure herstellte.

Reaktionsschema B



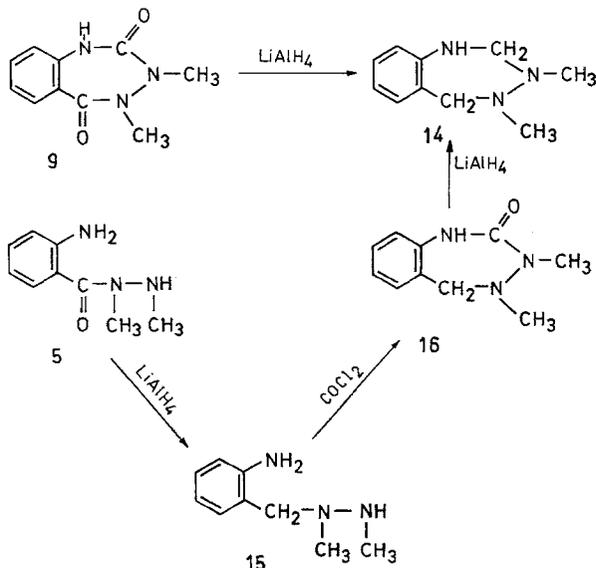
Die Umsetzung der Isosäureanhydride 1—4 mit 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid durch Erhitzen in siedendem Pyridin in Gegenwart von Triäthylamin lieferte die Antranilsäurehydrazide 5—8 in guten Ausbeuten.

⁵ O. Keller, Arch. Pharmaz. **246**, 37 (1908).

Die Cyclisierung dieser Anthranilsäurehydrazide zu den entsprechenden 1,3,4-Benzotriazepin-2,5-dionen **9**–**12** erfolgte durch Einwirken von Phosgen in Benzol bei Raumtemp.; die Ausbeuten lagen zwischen 28 und 35% der Theorie. Neben den gewünschten Benzotriazepinen fiel bei diesen Umsetzungen jeweils etwa die gleiche Menge eines zähflüssigen Öles an, das wahrscheinlich aus höhermolekularen, durch intermolekulare Kondensation entstandenen Verbindungen besteht und nicht näher untersucht wurde. Ebenso konnte stets eine geringe Menge Ausgangsverbindung zurückgewonnen werden. Durch Änderung der Reaktionsbedingungen, wie längere Reaktionsdauer, höhere Temperatur, Überschuß an Phosgen oder gleichzeitiges Zusammentropfen von Hydrazid- und Phosgenlösung, konnte keine Steigerung der Ausbeute erzielt werden.

Bei der Reduktion mit LiAlH_4 werden, wie am Beispiel der Verbindung **9** gezeigt wurde, die beiden Carbonylgruppen in Stellung 2 und 5 zu Methylengruppen reduziert und man erhält aus **9** 3,4-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,3,4-benzotriazepin (**14**). **14** wurde auch auf einem zweiten Weg, und zwar aus **5** über die Zwischenstufen **15** und **16** synthetisiert (Reaktionsschema C). Die Verbindung **14** ist an der Luft zersetzlich und infolge der Aminalstruktur im Siebenring gegen Säuren empfindlich. Da die Base selbst nicht in ganz reiner Form erhalten werden konnte, wurde sie als Maleinat charakterisiert.

Reaktionsschema C

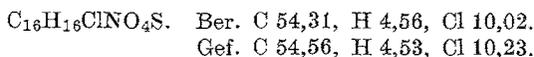


Experimenteller Teil

DHD = Dimethylhydrazindihydrochlorid, *TÄA* = Triäthylamin, *PÄ* = Petroläther, *THF* = Tetrahydrofuran.

5-Chlor-N-methyl-N-tosylanthranilsäuremethylester (13)

2,8 g Na wurden in 150 ml absol. Methanol gelöst, 16,3 g 5-Chlor-N-tosylanthranilsäure zugegeben und eingedampft. Nach Aufnehmen in 500 ml Dimethylformamid wurden 70 g CH_3J zugesetzt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Es wurde bei vermind. Druck eingedampft und der Rückstand in Wasser und Benzol aufgenommen. Durch Einengen der getrockneten Benzollösung wurden 15,3 g (87% d. Th.) **13** als gelbes, rasch kristallisierendes Öl erhalten. Aus Benzol farblose Kristalle, Schmp. 102—104°.

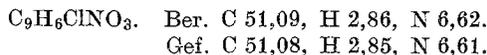


5-Chlor-N-methylantranilsäure

Eine Lösung von 26,5 g **13** in 60 ml Eisessig wurde innerhalb 2 Min. unter Rühren zu 250 ml auf 105° erhitzte 70 Vol% H_2SO_4 gegeben. Nach Steigerung der Temp. auf 150° innerhalb 30 Min. wurden bei dieser Temp. weitere 70 ml 70 Vol% H_2SO_4 in 15 Min. zugetropft. Die heiße Lösung wurde auf 1000 g zerstoßenes Eis gegossen, mit konz. NaOH bis zur beginnenden Ausscheidung der Säure versetzt und die Fällung mit konz. Na-Acetat-Lösung vervollständigt. Nach Absaugen und Trocknen wurden durch Umkristallisation aus Ligroin 12,7 g (91% d. Th.) 5-Chlor-N-methylantranilsäure in hellgelben Nadeln vom Schmp. 173° (Lit.⁵: 173°) erhalten.

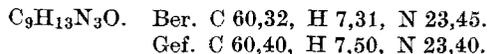
6-Chlor-1-methyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazin-2,4-dion (4)

Durch die Lösung von 9,3 g 5-Chlor-N-methylantranilsäure in 500 ml 2*n*-HCl wurde bei 35—45° 2 Stdn. ein kräftiger Strom COCl_2 geleitet, wobei sich 9,5 g (95% d. Th.) **4** als feinkörniger, weißer Niederschlag abschieden. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 200—202°.



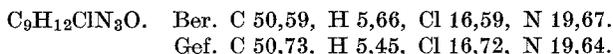
1',2'-Dimethylantranilsäurehydrazid (5)

16,3 g **1**, 14,6 g *DHD* und 50,5 g *TÄA* wurden in 200 ml absol. Pyridin 15 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Nach dem Erkalten wurde von den Salzen abgesaugt und bei vermind. Druck eingedampft. Nach Aufnehmen in 100 ml Benzol wurde mehrmals mit 2*n*-HCl extrahiert. Die vereinigten HCl-Extrakte wurden mit konz. NaOH stark alkalisch gemacht, wobei die Temp. durch Zugabe von Eis unter 20° gehalten wurde, und erschöpfend mit Benzol extrahiert. Durch Eindampfen der getrockneten Benzollösung und Kugelrohrdestillation (10⁻³ Torr, 105—125° Luftbadtemp.) wurden 14,7 g gelbliches Öl erhalten. Beim Behandeln mit Toluol/*PÄ* kristallisierte **5** in farblosen Kristallen: 14,0 g (78% d. Th.), Schmp. 60—63°. Für die Analyse wurde aus Toluol/*PÄ* umkristallisiert, Schmp. 63—65°.



5-Chlor-1',2'-dimethylantranilsäurehydrazid (6)

17,95 g **2**, 14,6 g *DHD* und 30,5 g *TÄA* wurden in 200 ml absol. Pyridin 15 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei **5** beschrieben. Beim Alkalisichmachen der vereinigten HCl-Extrakte schieden sich 17,3 g (81% d. Th.) **6** als Kristalle ab (Schmp. 119—122°). Aus Toluol/*PA* farblose Kristalle, Schmp. 122—124°.

*N,1',2'-Trimethylantranilsäurehydrazid (7)*

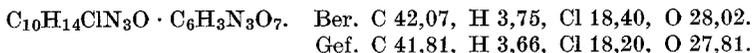
17,7 g **3**, 14,6 g *DHD* und 50,5 g *TÄA* wurden in 200 ml absol. Pyridin 15 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei **5** beschrieben. Bei der Kugelrohrdestillation (10⁻³ Torr, 85—115° Luftbadtemp.) wurden 16,4 g (85% d. Th.) **7** als gelbliches Öl erhalten.

Das *Pikrat* wurde durch Vereinigen der Ätherlösungen von **7** und Pikrinsäure hergestellt. Aus Methanol orangegelbe Kristalle, Schmp. 127—129°.

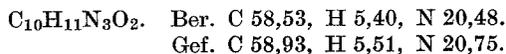
*5-Chlor-N,1',2'-trimethylantranilsäurehydrazid (8)*

10,6 g **4**, 7,3 g *DHD* und 30,3 g *TÄA* wurden in 200 ml absol. Pyridin 15 Stdn. unter Rückfluß gerührt und, wie bei **5** beschrieben, aufgearbeitet. Bei der Kugelrohrdestillation (10⁻³ Torr, 110—130° Luftbadtemp.) wurden 9,5 g (83,5% d. Th.) **8** als gelbliches Öl erhalten.

Pikrat: Aus Methanol orangegelbe Kristalle, Schmp. 142—144°.

*3,4-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-2,5-dion (9)*

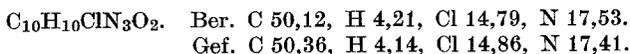
Zu 9,0 g (50 mMol) **5** und 15,2 g (150 mMol) *TÄA* in 150 ml absol. Benzol wurden bei Raumtemp. langsam 5,0 g (50 mMol) COCl₂ als 15proz. Toluollösung unter Rühren getropft. Es wurde 2 Stdn. weitergerührt und mehrmals mit 2*n*-HCl extrahiert. Die Benzollösung lieferte nach Trocknen und Eindampfen ein gelbliches Öl, das durch Versetzen mit wenig Äthanol zur Kristallisation gebracht wurde: 3,6 g (35% d. Th.) **9**. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 189—190°.



In völlig analoger Weise wurden auch die folgenden Benzotriazepine hergestellt, wobei jeweils 50 mMol des Antranilsäurehydrazides eingesetzt wurden:

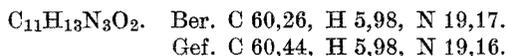
7-Chlor-3,4-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-2,5-dion (10)

Aus **6**, Ausb.: 30% d. Th., farblose Kristalle (Äthanol), Schmp. 222°.

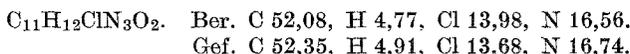


1,3,4-Trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-2,5-dion (11)

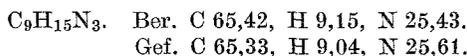
Aus **7**, Ausb.: 28% d. Th., farblose Kristalle (Äthanol), Schmp. 97—99°.

*7-Chlor-1,3,4-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-2,5-dion (12)*

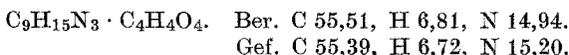
Aus **8**, Ausb.: 32% d. Th., farblose Kristalle (Äthanol), Schmp. 149—150°.

*1-(o-Aminobenzyl)-1,2-dimethylhydrazin (15)*

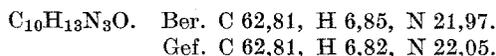
Eine Lösung von 9,0 g **5** in 50 ml absol. *THF* wurde innerhalb 30 Min. unter heftigem Rühren zu 8,0 g LiAlH_4 in 200 ml absol. *THF* getropft. Anschließend wurde 4 Stdn. unter Rückfluß gerührt, erkalten gelassen und das überschüss. LiAlH_4 vorsichtig mit 25 ml Wasser zersetzt. Es wurde filtriert, der Hydroxidniederschlag gut mit heißem *THF* ausgewaschen und das Filtrat eingedampft. Durch Kugelrohrdestillation (10^{-3} Torr, 70—80° Luftbadtemp.) wurden 6,6 g (80% d. Th.) **15** als gelbliches Öl erhalten, das durch Behandeln mit Toluol/*PÄ* zur Kristallisation gebracht wurde. Für die Analyse wurde noch einmal umkristallisiert: schwach gelblich gefärbte Kristalle, Schmp. 55—59°.



Das *Maleinat* wurde durch Vereinigen der Ätherlösungen von **15** und Maleinsäure hergestellt und aus absol. Methanol/absol. Äther umkristallisiert: farblose Plättchen, Schmp. 142—145°.

*3,4-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-2-on (16)*

Zu einer Lösung von 8,3 g **15** und 20,2 g *TÄÄ* in 150 ml absol. Benzol wurden 5,0 g COCl_2 als 15proz. Toluollösung bei 20° unter Rühren zugetropft. Es wurde noch 2 Stdn. weitergerührt, filtriert, eingedampft und der Rückstand durch Behandeln mit Methanol zur Kristallisation gebracht: 2,6 g (27% d. Th.). Aus Methanol kristallisiert **16** in farblosen Nadeln vom Schmp. 173—175°.

*3,4-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin (14)*a) *Durch Reduktion von 9*

Die Lösung von 2,05 g **9** in 30 ml absol. Dioxan wurde unter Rühren innerhalb 15 Min. zu 4,0 g LiAlH_4 in 100 ml absol. Dioxan tropfenweise zugegeben und anschließend 16 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Nach dem Erkalten wurde das überschüss. LiAlH_4 vorsichtig durch Zugabe von 15 ml Wasser zersetzt, filtriert, der Hydroxidniederschlag gut mit heißem Dioxan

gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand lieferte bei der Kugelrohrdestillation (10^{-3} Torr, $60-75^{\circ}$ Luftbadtemp.) 1,2 g gelbl. Destillat. Nach Behandeln mit wenig Methanol wurden 0,5 g **14** als farblose Kristalle erhalten, die nach Umkrist. aus Benzol/*P* \ddot{A} bei $100-103^{\circ}$ schmolzen.

$C_{10}H_{15}N_3$. Ber. C 67,76, H 8,53. Gef. C 67,61, H 8,80.

b) *Durch Reduktion von 16*

Die Reduktion von **16** erfolgte völlig analog der Reduktion von **9**. Ausgehend von 1,9 g **16** wurden 1,1 g Destillat und daraus 0,3 g kristallines **14** erhalten. Die Identität der beiden Produkte ergibt sich aus den IR-Spektren.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Labor am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt; die Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt.