

Über Synthesen von 1,3,4-Benzotriazepinderivaten

Von

O. Hromatka, M. Knollmüller und F. Krenmüller

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

(Eingegangen am 6. November 1968)

Beim Einwirken von Aldehyden oder Ketonen auf 1',2'-Dimethylantranilsäurehydrazide tritt Ringschluß zu den entsprechenden 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-1,3,4-benzotriazepinen ein. Diese heterocyclischen Ringe entstehen auch aus solchen Antranilsäurehydraziden, bei denen die Aminogruppe unsubstituiert ist (**1a**, **1b**) und somit die Bildung von Azomethinen möglich wäre.

Syntheses of Derivatives of 1.3.4-Benzotriazepine

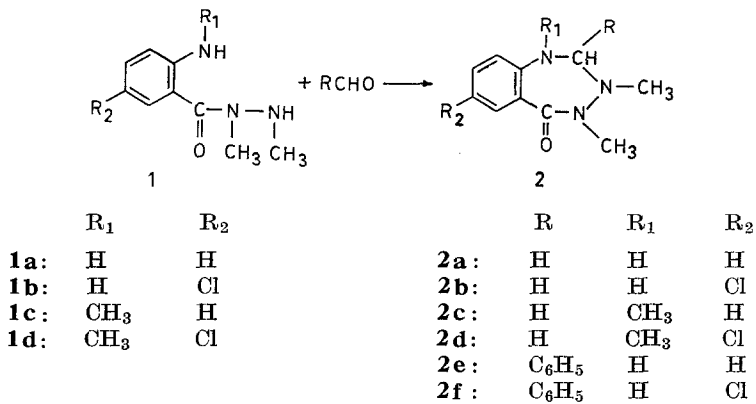
Reaction of 1',2'-dimethylantranilic acid hydrazides with aldehydes or ketones yields the corresponding 2.3.4.5-tetrahydro-1*H*-1.3.4-benzotriazepines. These compounds are also formed from anthranilic acid hydrazides having an unsubstituted amino group (**1a**, **1b**) which hence would allow the formation of azomethines.

In Fortsetzung unserer Arbeiten über Synthesen von 1,3,4-Benzotriazepinen¹ führten wir auch Cyclisierungen von 1',2'-Dimethylantranilsäurehydraziden zunächst mit Aldehyden zu den entsprechenden 1,3,4-Benzotriazepinen durch.

Die Darstellung der als Ausgangssubstanzen verwendeten Antranilsäurehydrazide **1a**—**1d** ist in einer vorhergehenden Mitteilung¹ beschrieben. Die Cyclisierung dieser Hydrazide mit Formaldehyd wurde durch Erhitzen in Äthanol erreicht und lieferte die gewünschten 1,3,4-Benzotriazepine **2a**—**2d** in guter Ausbeute.

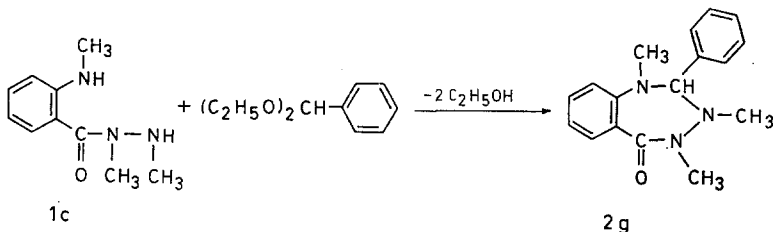
Daß bei diesen Umsetzungen tatsächlich die 1,3,4-Benzotriazepine gebildet werden, wurde für die Verbindung **2a** durch Reduktion mit LiAlH₄

¹ O. Hromatka, F. Krenmüller und M. Knollmüller, *Mh. Chem.* **100**, 934 (1969).

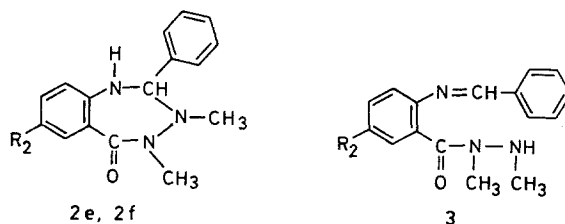


bewiesen: es entstand 3,4-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,3,4-benzotriazepin, das wir schon beschrieben haben¹.

Während sich die Hydrazide **1a** und **1b** unter den gleichen Bedingungen wie mit Formaldehyd auch mit Benzaldehyd umsetzten, konnte **1c** mit Benzaldehyd weder in siedendem Äthanol noch in siedendem Diäthylenglykoldimethyläther zur Reaktion gebracht werden; beim Erhitzen mit der äquimolaren Menge Benzaldehyddiäthylacetal ohne Lösungsmittel setzte sich **1c** jedoch praktisch quantitativ zum 1,3,4-Benzotriazepin (**2g**) um:

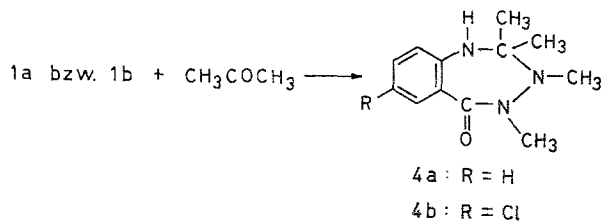


Der Beweis dafür, daß die Verbindungen **2e** und **2f** die angegebene Triazepinstruktur haben und nicht etwa als Azomethine (**3**) vorliegen, wurde für **2e** auf folgendem Weg erbracht.



Beim Versuch, diese Verbindung mit Raney-Nickel bei Raumtemp. zu reduzieren — Bedingungen, bei denen Azomethine glatt hydriert werden^{2,3} — konnte keine H₂-Aufnahme festgestellt werden, während eine Probe von N-Benzylidenanilin unter den gleichen Bedingungen und mit demselben Katalysator in kurzer Zeit die berechnete H₂-Menge aufnahm. Mit der Struktur **3** ist auch die Tatsache schwer vereinbar, daß **2e** mit Tosylchlorid nicht reagiert, während sich z. B. das Hydrazid **6** ohne weiteres tosylieren läßt. Zwar sollte auch **2e** ein Tosylat bilden können, doch sind offensichtlich N-substituierte Aniline, die in der o-Stellung eine —COR-Gruppe haben, nicht tosylierbar, wie schon *Schöllnhammer*⁴ am Beispiel des 5-Trifluormethyl-2-methylamino-benzophenons gezeigt hat. Weiters spricht für die cyclische Struktur die Tatsache, daß die vorliegenden Verbindungen farblos sind, während Azomethine aus Anthranilsäure und aromatischen Aldehyden durchwegs gefärbt sind⁵.

Auch mit Ketonen lassen sich die Hydrazide **1a** bzw. **1b** cyclisieren. Beim Erhitzen in Aceton geben sie in quantitativer Ausbeute die Benzotriazepine **4a** bzw. **4b**:



4a nahm bei Raumtemp. in Gegenwart von Raney-Nickel keinen Wasserstoff auf, womit auch für die Acetonkondensationsprodukte die Azomethinstruktur auszuschließen ist und die Triazepinstruktur als erwiesen angesehen werden kann.

Die Cyclisierung von **1c** zum 1,2,2,3,4-Pentamethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-5-on gelang nicht. Sowohl nach Rückflußkochen in Aceton wie in Acetondiäthylketal wurde das Ausgangsprodukt zurück-erhalten. Die Ursache für das Ausbleiben der Reaktion dürfte sterischer Natur sein. Die Verbindung läßt sich zwar im Kalottenmodell aufbauen, doch ist die freie Drehbarkeit der Methylgruppen sehr stark eingeschränkt.

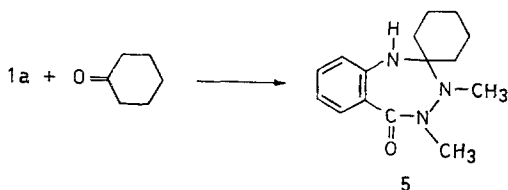
Verwendet man cyclische Ketone für den Ringschluß, so gelangt man zu Spiro-Verbindungen, wie am Beispiel der Umsetzung von **1a** mit Cyclohexanon gezeigt wird, bei der man **5** erhält:

² Müller—Houben—Weyl, Methoden d. org. Chem., Bd. XI/1, 622.

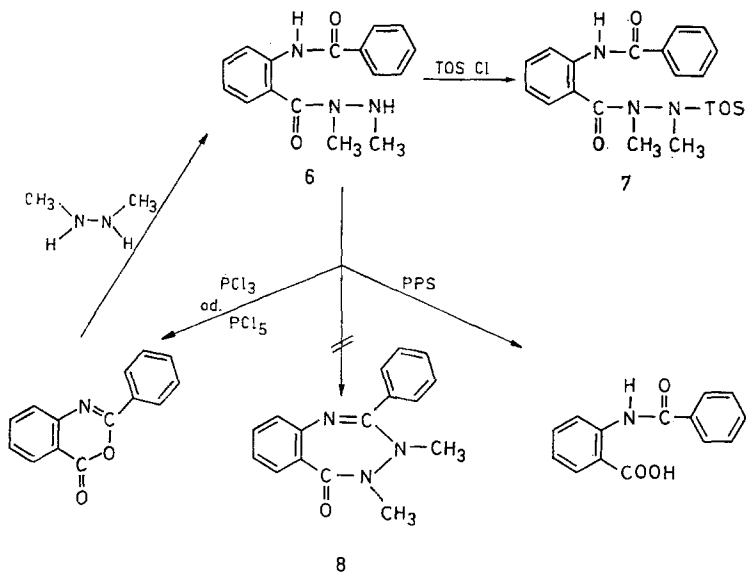
³ W. S. Emerson, Org. React. **4**, 191 (1948).

⁴ G. Schöllnhammer, Dipl.-Arbeit, Techn. Hochschule Wien, S. 18.

⁵ H. Wolf, Mh. Chem. **31**, 903 (1910).



Als weiterer Weg zu 1,3,4-Benzotriazepinen zu kommen, wurde versucht, 2-Benzoylamino-1',2'-dimethylbenzhydrazid (**6**) zu cyclisieren. **6** wurde durch Umsetzen von 2-Phenyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on mit 1,2-Dimethylhydrazin hergestellt und, da es nur schwer kristallisierbar ist, als Tosylat (**7**) charakterisiert.



Zunächst wurde versucht, **6** unter Bedingungen (PCl_3 , $130\text{--}140^\circ$) zu cyclisieren, unter denen es *Shin-Ichi Sako*⁶ gelungen ist, 2-Amino-2'-benzoylamino-diphenyl in 6-Phenyl-5*H*-dibenzo-*[d, f]*[1,3]diazepin umzuwandeln. Ein Dünnschichtchromatogramm zeigte jedoch, daß das Reaktionsprodukt ein kompliziertes Substanzgemisch war, in dem bisher die Ausgangsverbindung **6** und 2-Phenyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on identifiziert wurden. Beim Erhitzen von **6** mit PCl_5 in Xylol wurde ein ähnliches Ergebnis erzielt, mit Polyphosphorsäure trat dagegen Hydrolyse zu

⁶ *Shin-Ichi Sako*, Mem. Coll. Eng. Kyushu Imp. Univ. **6**, 263 (1932); Chem. Abstr. **26**, 3246 (1932).

N-Benzoylanthranilsäure ein; beim Kochen ohne Kondensationsmittel in Diäthylenglykoldimethyläther wurde unverändertes **6** zurückerhalten.

Experimenteller Teil

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

9,0 g **1a** und 5,0 g 40proz. Formalin wurden in 150 ml Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand durch Behandeln mit Methanol zur Kristallisation gebracht: 9,0 g (94% d. Th.) **2a**, farblose Kristalle; Schmp. nach Umkrist. aus Methanol: 195—197°.

$C_{10}H_{13}N_3O$. Ber. C 62,81, H 6,85, N 21,97.
Gef. C 62,63, H 6,86, N 22,18.

Reduktion von 2a mit LiAlH₄

2a wurde mit der 10fachen molaren Menge LiAlH₄ 16 Stdn. in Dioxan unter Rückfluß erhitzt. Nach Zersetzen des überschüss. LiAlH₄ mit Wasser wurde filtriert und eingedampft. Durch Kugelrohrdestill. (10⁻³ Torr, 60—75° Luftbadtemp.) wurde ein gelbliches Öl erhalten, das beim Behandeln mit wenig Methanol farblose Kristalle lieferte, die mittels IR-Spektrum als 3,4-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin¹ identifiziert wurden.

7-Chlor-3,4-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-5-on (2b)

In gleicher Weise wie bei **2a** beschrieben, wurden aus 10,7 g **1b** und 2,0 g Formaldehyd als 40proz. wäbr. Lösung durch 2stdg. Kochen in 150 ml Äthanol 8,8 g (78% d. Th.) **2b** erhalten. Aus Methanol farblose Kristalle, Schmp. 185—187°.

$C_{10}H_{12}ClN_3O$. Ber. C 53,22, H 5,36, Cl 15,71, N 18,62.
Gef. C 53,07, H 5,35, Cl 15,85, N 18,47.

1,3,4-Trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-5-on (2c)

9,6 g **1c** und 2,0 g 40proz. wäbr. Formaldehydlösung wurden in 150 ml Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein gelbliches Öl zurück, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Durch Kugelrohrdestill. (10⁻³ Torr, 120—130° Luftbadtemp.) wurde ein blaßgelbes, zähes Öl erhalten, das beim Behandeln mit Petroläther (*PÄ*) zu farblosen Kristallen erstarrte: 9,1 g (89% d. Th.). Aus n-Hexan kristallisierte **2c** in farblosen Nadeln, Schmp. 76—78°.

$C_{11}H_{15}N_3O$. Ber. C 64,37, H 7,37, N 20,47.
Gef. C 64,53, H 7,20, N 20,40.

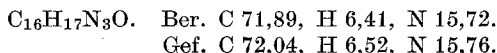
7-Chlor-1,3,4-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-5-on (2d)

Durch 2stdg. Erhitzen von 11,4 g **1d** und 2,0 g 40proz. wäbr. Formaldehydlösung in 150 ml Äthanol und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde ein gelbliches Öl erhalten, das beim Behandeln mit *PÄ* 10,2 g (85% d. Th.) **2d** in Form farbloser Nadeln lieferte; aus n-Hexan, Schmp. 95—96°.

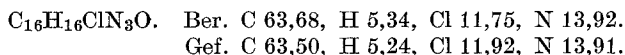
$C_{11}H_{14}ClN_3O$. Ber. C 55,12, H 5,89, Cl 14,79.
Gef. C 55,21, H 5,70, Cl 14,82.

3,4-Dimethyl-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-5-on (2e)

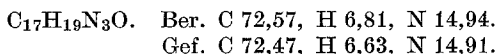
5,4 g **1a** und 3,3 g Benzaldehyd wurden in 200 ml Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen wurde der kristalline Rückstand mit konz. NaHSO₃-Lösung verrieben, abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Aus Äthanol wurden 7,3 g (91% d. Th.) **2e** als farblose Plättchen vom Schmp. 218—220° erhalten.

*7-Chlor-3,4-dimethyl-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-5-on (2f)*

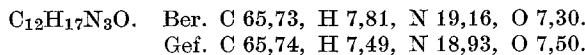
In analoger Weise wie bei **2e** beschrieben, gaben 6,4 g **1b** und 3,3 g Benzaldehyd 7,8 g (86% d. Th.) **2f**; farblose Nadeln, Schmp. 225—226°.

*1,3,4-Trimethyl-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-5-on (2g)*

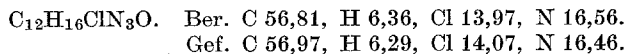
5,75 g **1c** und 5,5 g Benzaldehyddiäthylacetal wurden in einer Destillationsapparatur erhitzt, bis sich 2,5 g Äthanol in der Vorlage angesammelt hatten. Durch Kugelrohrdestill. (10⁻³ Torr, 140—150° Luftbadtemp.) wurde ein fast farbloses Destillat erhalten, das durch Behandeln mit P₂O₅ zu farblosen Kristallen erstarrte: 7,2 g (85,5% d. Th.). Nadeln aus n-Hexan, Schmp. 124—126°.

*2,2,3,4-Tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-5-on (4a)*

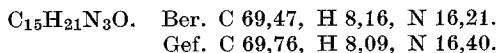
5,4 g **1a** wurden in 150 ml Aceton 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde eingedampft und 2mal aus Aceton umkristallisiert: 5,5 g (83,5% d. Th.) **4a**, farblose Kristalle, Schmp. 179—181°.

*7-Chlor-2,2,3,4-tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,3,4-benzotriazepin-5-on (4b)*

In analoger Weise wie bei **4a** beschrieben, wurden aus 6,4 g **1b** 6,8 g (89,5% d. Th.) **4b** erhalten: farblose Kristalle, Schmp. 173—175°.

*3,4-Dimethyl-1,3,4,5-tetrahydro-spiro(1,3,4-benzotriazepin-2,1'-cyclohexan)-5-on (5)*

7,16 g **1a** und 4,12 g Cyclohexanon wurden in 100 ml absol. Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen auf etwa 25 ml schieden sich beim Abkühlen 9,25 g (89% d. Th.) **5** in farblosen Nadeln ab; Schmp. 160 bis 162° (aus Äthanol).



2-Benzoylamino-1',2'-dimethylbenzhydrazid (6)

Die Mischung von 22,3 g 2-Phenyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on, 14,6 g 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid, 50,5 g Triäthylamin und 200 ml absol. Pyridin wurde 15 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, mit Pyridin nachgewaschen und das Filtrat bei vermind. Druck eingedampft. Nach Aufnehmen des öligen Rückstandes in Benzol wurde mehrmals mit 2*n*-HCl extrahiert. Durch Alkalischnachen der vereinigten HCl-Extrakte (durch Zugabe von Eis wurde dabei die Temp. unter 20° gehalten), Ausschütteln mit Benzol und Eindampfen der getrockneten Benzollösung wurde ein bräunliches Öl erhalten, das im Kugelrohr (10⁻³ Torr, 180—220° Luftbadtemp.) destilliert wurde: 25,2 g leicht gelbliches Öl, das laut Dünnschichtchromatogramm außer **6** noch geringe Mengen an Verunreinigungen enthielt. Das Produkt ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Äther und Petroläther sehr leicht löslich und konnte nur durch wochenlanges Stehen unter einem Gemisch von Methanol und Äther in kristalliner Form erhalten werden. Für die Analyse wurde aus Methanol/Äther umkristallisiert: farblose Nadeln, Schmp. 102—106°.

C₁₆H₁₇N₃O₂. Ber. C 67,83, H 6,05, N 14,83.
Gef. C 67,87, H 6,19, N 15,00.

2-Benzoylamino-1',2'-dimethyl-2'-tosyl-benzhydrazid (7)

1,0 g **6** und 1,0 g Tosylchlorid wurden in 100 ml absol. Pyridin 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und bei vermind. Druck eingedampft. Nach Aufnehmen in Benzol wurde 2mal mit 2*n*-HCl ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Behandeln mit wenig Äthanol: 1,1 g (71% d. Th.) **7** in Form farbloser Kristalle. Schmp. nach Umkrist. aus Äthanol 132—134°.

C₂₃H₂₃N₃O₄S. Ber. C 63,14, H 5,30. Gef. C 63,23, H 5,31.

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