

N-substituierte 2-Phenylperhydroazepine

Von

K. A. Maier** und O. Hromatka*

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

(Eingegangen am 2. September 1970)

N-Substituted 2-Phenylperhydroazepines

Several 2-phenylperhydroazepines carrying a straight three-carbon-chain at the nitrogen-atom, as well as the necessary starting materials are described.

Einige 2-Phenylperhydroazepine, die am Stickstoff eine unverzweigte Kette von drei C-Atomen tragen, sowie deren synthet. Vorstufen werden beschrieben.

Zur Ergänzung unserer Versuche in der Reihe der N-substituierten 2-Phenylpiperidine¹ erwuchs die Notwendigkeit, einige entsprechende 2-Phenylperhydroazepine in die Untersuchungen einzubeziehen. Da die von uns benötigten Verbindungen in der Literatur teils überhaupt nicht beschrieben (**2 a**, **3 a**, **4 a**, **4 b**, **5 a**), teils nach wenig ergebnissen oder unhandlichen Methoden hergestellt worden waren (**2 b**, **3 b**), haben wir sie auf den im Reaktionsschema I angegebenen Wegen synthetisiert.

Ausgehend von **1 a** spalteten wir den Phthalylrest in der von Böttcher² angegebenen Weise ab. Dabei entsteht beim Kochen mit KOH zunächst die entsprechende Phthalamidsäure, die abgesaugt und mit HCl völlig hydrolysiert wird; allerdings geht dabei ein Teil der Phthalamidsäure wieder in **1 a** über. Vakuumdestillation der anfallenden Rohbase lieferte die bisher noch nicht beschriebene Verbindung **2 a**. Daß es sich dabei tatsächlich um das ringgeschlossene Produkt handelt, erkennt man aus dem IR-Spektrum, das bei 1640 cm^{-1} eine scharfe Bande zeigt, während Banden im Bereich der C=O- und N—H-Valenzschwingungen fehlen.

* Herrn o. Prof. em. Anton Wacek mit freundlichen Grüßen zum 75. Geburtstag.

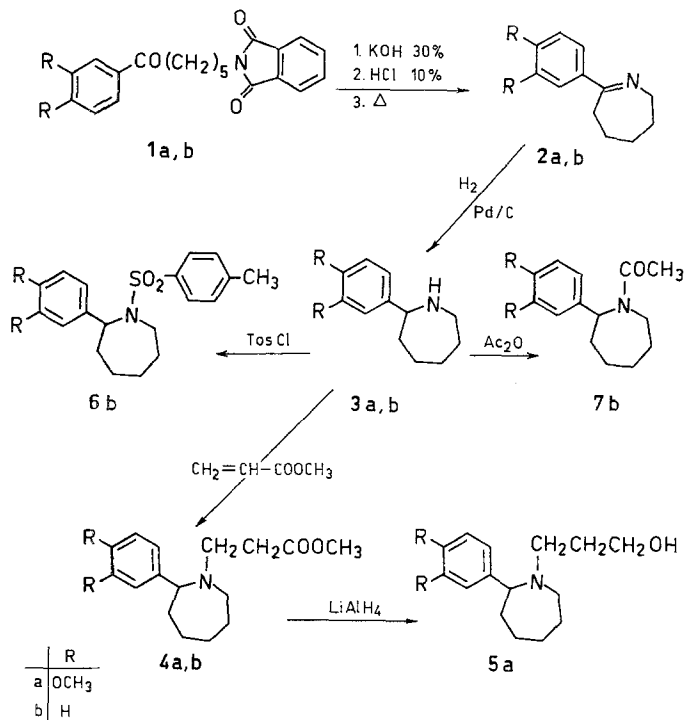
** Neue Anschrift: Haarmann + Reimer GmbH., An den Teichen 2, D-3450 Holzminden, BRD.

¹ K. A. Maier und O. Hromatka, Mh. Chem. **102**, 507 (1971).

² K. A. Böttcher, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 3158 (1913).

1640 cm^{-1} ist der $\text{C}=\text{N}$ -Valenzschwingung zuzuordnen³. Mitteldruckhydrierung von **2 a** mit Pd/C gab in guter Ausbeute **3 a**, das durch Hydrochlorid und Pikrat näher charakterisiert wurde. Die Umsetzung mit Acrylsäuremethylester zu **4 a** und die anschließende LiAlH_4 -Reduktion zu **5 a** verliefen glatt.

Reaktionsschema I



In der Reihe ohne Methoxysubstitution im Phenylkern sind die Verbindungen **1 b**⁴, **2 b**^{3, 5} und **3 b**^{6, 7} bereits beschrieben, doch eignen sich die angegebenen Methoden, teils wegen zu geringer Ausbeute, teils wegen apparativer Unhandlichkeit, zur Herstellung größerer Mengen nur wenig.

Wir haben für **3 b**, ausgehend von **1 b**, denselben Weg gewählt wie für **3 a** und gute Resultate erzielt. **3 b** läßt sich mit Essigsäureanhydrid

³ V. Dudek und Li Kvan O, Coll. Czech. Chem. Commun. **30**, 2472 (1965).

⁴ S. Gabriel und J. Colman, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 2014 (1908).

⁵ I. Murakoshi, Y. Shikakura und J. Haginawa, Yakugaku Zasshi **84**, 671 (1964); Chem. Abstr. **61**, 9465 b (1964).

⁶ S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1259 (1909).

⁷ O. Cervinka und L. Hub, Coll. Czech. Chem. Commun. **30**, 3111 (1965).

zu **7 b** acetylieren und gibt mit p-Toluolsulfonylchlorid das Sulfonamid **6 b**. **4 b** bildet sich wieder glatt aus **3 b** und Acrylsäuremethylester.

Für hervorragende Mitarbeit im experimentellen Teil danken wir den Herren *K. Reich* und *R. Wiesböck*.

Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt. Die Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden im Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt.

Experimenteller Teil

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3H-azepin (**2 a**)

196 g **1 a** (0,51 Mol) wurden in einer Mischung aus 500 ml 30proz. KOH und 1400 ml Wasser bis zur vollständigen Lösung erwärmt. Die entstandene Phthalamidsäure wurde mit 1200 ml 4*n*-HCl ausgefällt, abgesaugt, zerkleinert und mit 10proz. HCl 2,5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, zur Entfernung der sauren Bestandteile mit NaHCO₃ gewaschen und so 35,05 g **1 a** gewonnen. Bei der nachfolgenden Destillation wurde ein hellgelbes Öl, Sdp._{0,2} 195—200°, aufgefangen, das alsbald zu gelblichweißen Kristallen erstarrte. Schmp. 64,5—66°, Ausb. 66,35 g (67,3% d. Th., bez. auf das umgesetzte Ausgangsmaterial).

C₁₄H₁₉NO₂. Ber. C 72,07, H 8,20, N 6,00.
Gef. C 71,82, H 8,12, N 5,89.

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-perhydroazepin (**3 a**)

66,3 g **2 a** (0,285 Mol) wurden in Methanol mit 9 g 10proz. Pd/C-Katalysator bei 4 atm hydriert. Abdampfen des Methanols gab ein grünlichgelbes Öl, das destilliert wurde. **3 a** ist ein gelbes Öl, Sdp.₁₂ 135—140°; Ausb. 55,6 g (83,2% d. Th.).

C₁₄H₂₁NO₂. Ber. C 71,45, H 9,00, N 5,95.
Gef. C 71,56, H 8,74, N 5,90.

Hydrochlorid: Schmp. 176—180°.

C₁₄H₂₂ClNO₂. Ber. C 61,87, H 8,16, Cl 13,05, N 5,15.
Gef. C 62,04, H 8,29, Cl 13,20, N 5,14.

Pikrat: Schmp. 178—182° (Zers.).

C₁₄H₂₁NO₂ · C₆H₇N₃O₇. Ber. C 51,72, H 5,21, N 12,06.
Gef. C 51,68, H 5,19, N 12,10.

β-(2-[3,4-Dimethoxyphenyl]-perhydroazepin-1-yl)-propionsäuremethylester (**4 a**)

53,5 g **3 a** (0,228 Mol) wurden mit 120 g Acrylsäuremethylester (1,4 Mol) 21 Stdn. unter Rückfluß gekocht, der überschüss. Acrylester bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand im Vak. fraktioniert: 65,8 g (90% d. Th.) als gelbes, viskoses Öl, Sdp._{0,3} 171—175°.

C₁₈H₂₇NO₄. Ber. C 67,26, H 8,47, N 4,36.
Gef. C 67,56, H 8,28, N 4,44.

γ-(2-[3,4-Dimethoxyphenyl]-perhydroazepin-1-yl)-propanol (**5 a**)

29,6 g **4 a** (92,2 mMol), gelöst in 100 ml absol. Äther, wurden zu einer Lösung von 4 g LiAlH₄ in 200 ml absol. Äther zugetropft und dann 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die übliche Aufarbeitung auf Base ergab 26,5 g (98% d. Th.) chromatographisch einheitliches **5 a**. Im Kugelrohr geht **5 a** bei 0,1 Torr zwischen 165 und 170° (Luftbadtemp.) über.

C₁₇H₂₇NO₃. Ber. C 69,59, H 9,28, N 4,77.
Gef. C 69,47, H 9,15, N 4,92.

2-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-azepin (**2 b**)

Es wurde analog vorgegangen wie bei der Herstellung von **2 a**. Ausb. 58% d. Th.; Sdp.₁₅ 142—145°.

Die physikalischen Daten stimmen mit den in der Literatur^{3, 5} angegebenen überein.

2-Phenylperhydroazepin (**3 b**)

Herstellung wie bei **3 a**. Ausb. 60% d. Th.; Sdp.₁₄ 142—145°.

Die physikalischen Daten stimmen mit den in der Literatur^{6, 7} angegebenen überein.

1-Acetyl-2-phenylperhydroazepin (**7 b**)

1,25 g **3 b** (7,15 mMol) wurden mit 5 ml Ac₂O 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit 2*n*-HCl, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und eingedampft: 1,07 g rohes **7 b**. Destillation im Kugelrohr bei 0,05 Torr gab ein farbloses Öl, Sdp. 130—135° (Luftbadtemp.).

C₁₄H₁₉NO. Ber. C 77,38, H 8,81. Gef. C 77,14, H 8,98.

2-Phenyl-1-(*p*-toluolsulfonyl)-perhydroazepin (**6 b**)

1,5 g **3 b** (8,5 mMol) wurden in 6 ml Pyridin mit 1,9 g Tosylchlorid (10 mMol) versetzt und 3 Stdn. am sied. Wasserbade stehengelassen. Beim Eingießen in Wasser schied sich ein schwarzes, über Nacht erstarrendes Öl ab. Dieses wurde in Äther aufgenommen, mit 2*n*-NaOH, 2*n*-HCl und Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft: 1,56 g rohes **6 b** (braunes Öl). Aus Methanol/Tierkohle farblose Nadeln, Schmp. 101—103°.

C₁₉H₂₃NO₂S. Ber. C 69,27, H 7,04, N 9,73.
Gef. C 69,12, H 6,84, N 9,94.

β-(2-Phenylperhydroazepin-1-yl)-propionsäuremethylester (**4 b**)

30 g **3 b** (0,171 Mol) wurden mit 100 g Acrylsäuremethylester (1,16 Mol) 27 Stdn. gekocht. Der überschüss. Acrylester wurde am Rotavapor abgedampft, das erhaltene hellbraune Öl bei 0,25 Torr fraktioniert und die Fraktion von 130—132° als farbloses Öl aufgefangen: 38 g (85% d. Th.) **4 b**.

C₁₆H₂₃NO₂. Ber. C 73,53, H 8,87, N 5,36.
Gef. C 73,33, H 8,78, N 5,17.