

## Ein neues Verfahren zur Darstellung von Dibenzo[*c, e*]azocinen

Von

**M. Milošev und B. Aleksiev**

Aus dem Lehrstuhl für organische Chemie  
des Höheren chemisch-technologischen Instituts, Sofia 56, Bulgarien

(Eingegangen am 2. August 1970)

Unter der Einwirkung von Polyphosphorsäure gehen Monoxime von Di- und Triketonen mit einem 7gliedrigen Ring (**3** und **8**) in die Dibenzo[*c, e*]azocine **4** bzw. **9** über. Die Struktur der neuen Azocine wurde durch Elementar-, IR- und NMR-Analyse und einige chemische Umwandlungen bestätigt.

### *A New Method for Preparation of Dibenzo[*c, e*]azocines*

Monoximes of di- and triketones containing a 7membered ring (**3** and **8**) gave upon treatment with polyphosphoric acid the corresponding dibenzo[*c, e*]azocines (**4**, **9**). The structure of the new azocines was confirmed by elementary analyses, IR- and NMR-spectrometry as well as by some chemical transformations.

In einer vorausgegangenen Arbeit<sup>1</sup> stellten wir fest, daß in einer Lösung von 5,7-Dioxo-6-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*a, c*]cyclohepten (**1**) in hohem Maße die Enolform **2** vorliegt; deshalb entsteht bei der Umsetzung mit Hydroxylamin lediglich das Monoxim **3**, im Unterschied zum 2-Phenyl-1,3-indandion, das unter analogen Bedingungen stets ein Dioxim liefert<sup>2</sup>. Andererseits tritt beim Nitrieren<sup>3</sup> des Diketons **1** das Dibenzo[*a, c*]cycloheptan-5,6,7-trion als Nebenprodukt in Erscheinung. Die Umsetzung dieses Triketons (**7**) mit Hydroxylamin ergibt gleichfalls ein Monoxim (**8**), wobei vermutlich die Carbonylgruppe in 6-Stelle in Reaktion tritt.

Die Oxime der cyclischen Ketone erfahren bekanntlich<sup>4, 5</sup> unter der Einwirkung von *Beckmann*-Gemisch (POCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>) oder anderen aciden Agentien die mit Ringerweiterung und Lactambildung einhergehende *Beckmannsche* Umlagerung.

<sup>1</sup> B. Aleksiev und M. Milošev, Chem. Ber. **100**, 701 (1967).

<sup>2</sup> F. Nathanson, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 2576 (1893).

<sup>3</sup> B. Aleksiev und M. Milošev, Mh. Chem. **100**, 2024 (1969).

<sup>4</sup> P. Wegerhoff, Ber. dtsh. chem. Ges. **21**, 2355 (1888).

<sup>5</sup> L. Labend, Roczn. chem. **41**, 1831 (1967); Chem. Abstr. **69**, 18879 (1968).

Die vorliegende Untersuchung schafft über die *Beckmannsche* Umlagerung von Monoximen des Typs **3** und **8** eine bequeme Methode zur Darstellung substituierter Dibenzo[*c,e*]azocine, die bekanntlich<sup>6, 7</sup> physiologische Wirkung besitzen.

Zunächst zeigte sich, daß **3** mit Phosphorpentachlorid in wasserfreiem Äther bzw. Benzol bei Siedetemperatur unverändert bleibt, daß also keine Umlagerung eintritt. Die Entfernung des Lösungsmittels und das Erhitzen von **3** mit Phosphorpentachlorid führten zu einem komplizierten Reaktionsgemisch, da unter diesen Bedingungen, wie wir in vorausgegangenen Untersuchungen<sup>3, 8</sup> festgestellt hatten, das Wasserstoffatom in 6-Stellung des Diketons **1**, manchmal auch das Carbonylsauerstoffatom, durch Chlor ersetzt wird. Deshalb versuchten wir es mit der Polyphosphorsäure, die ja nach Literaturangaben<sup>9</sup> als Agens bei der Umlagerung von Oximen der Indenone eingesetzt wird. Vorversuche lieferten ein Produkt, das sich im Schmelzpunkt vom Oxim unterscheidet.

Um die optimalen Bedingungen für die Reaktion zu finden, führten wir eine Reihe von Versuchen aus, bei denen das Verhältnis Monoxim/Polyphosphorsäure stets 1 : 30 blieb, während die Temperatur und Zeitdauer des Erhitzens von 30 bis 120° bzw. 15 Min. bis 3 Stdn. variierten. Es ergab sich, daß unterhalb von 70° im Oxim keine Änderung selbst nach längerem Erhitzen eintritt; Temperaturerhöhung bis 120° begünstigt weitgehend die Umlagerung, so daß die Erhitzungsdauer auf 10—15 Min. gekürzt wird. Bei allen Versuchen wurde das Reaktionsgemisch nach Beendigung des Erhitzens in Wasser gegossen. Aus der wäßrigen Lösung wurde dann unter Neutralisierung **4** in guter Ausbeute isoliert.

In ähnlicher Weise behandelten wir auch das Monoxim **8** mit Polyphosphorsäure. Auch in diesem Fall lag die optimale Temperatur bei 120° und das Erhitzen dauerte 15 Min.

Die Struktur der Produkte **3**, **4** (**5**), **8** und **9** (**10**) wurde durch Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektroskopie nachgewiesen.

In den IR-Spektren (Nujol) von **3** und **8** sind Banden bei 1625 bzw. 1629/cm zu beobachten, die der Azomethingruppe zuzuordnen sind. Im Spektrum von **3** macht sich im Bereich 3200—3550/cm eine breite, der OH-Gruppe zuzuordnende Bande bemerkbar, die im Spektrum von **8** im Bereich 2400—3600/cm liegt, was wahrscheinlich auf die Beteiligung der Oxim-Gruppierung an der Bildung einer Wasserstoffbrücke (im festen Zustand) zurückgehen dürfte.

<sup>6</sup> Japan. Pat. 3627/1966; Chem. Abstr. **64**, 19578 (1966).

<sup>7</sup> Japan. Pat. 2625/1966; Chem. Abstr. **64**, 14175 (1966).

<sup>8</sup> M. Milošev und B. Aleksiev, Mh. Chem. **101**, 1658 (1970).

<sup>9</sup> A. Marsili, Ann. Chim. **52**, 3 (1962).

Die IR-Spektren der bei der *Beckmannschen* Umlagerung von **3** und **8** erhaltenen Stoffe wurden in  $\text{CHCl}_3$  und Nujol aufgenommen. Das IR-Spektrum (in  $\text{CHCl}_3$ ) von **4** weist bei 3402/cm die für die Valenzschwingungen der nichtassozierten Iminogruppe eines sekundären Amids zu erwartende Absorption und bei 1660/cm die Bande der Carbonylgruppe auf. Da im Bereich über 1600/cm sowohl die Carbonylgruppe des Ketons als auch die des sekundären Amids absorbieren, läßt die Überlappung der beiden Frequenzen die Bande sehr intensiv erscheinen. Im IR-Spektrum (Nujol) desselben Stoffes werden über 1600/cm hinaus zwei für die Carbonylgruppe kennzeichnende Banden beobachtet: die eine, bei 1635/cm, entspricht der assoziierten Carbonylgruppe eines sekundären Amids, die andere, bei 1665/cm, einer Ketoncarbonylgruppe. Außer diesen beiden Banden treten bei 3170 und 3290/cm andere Banden auf, die für die Valenzschwingungen der assoziierten Iminogruppe eines sekundären Amids charakteristisch sind.

Die Frequenz der Carbonylgruppe dieser Substanz (IR-Spektrum in Nujol) läßt den Rückschluß zu, daß sie höchstwahrscheinlich als **4** vorliegt, d. h. ein 7-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-dibenzo[*c,e*]azocin-5,8-dion darstellt, denn nach Literaturangaben<sup>10</sup> ist für Verbindungen vom Typ ArCONH- die Absorption für die Carbonylgruppe bei 1654—1669/cm charakteristisch, während für die Anilide höhere Frequenzen (1670 bis 1688/cm) angegeben werden<sup>10</sup>. Aus diesen Gründen halten wir die Struktur **5** für wenig wahrscheinlich.

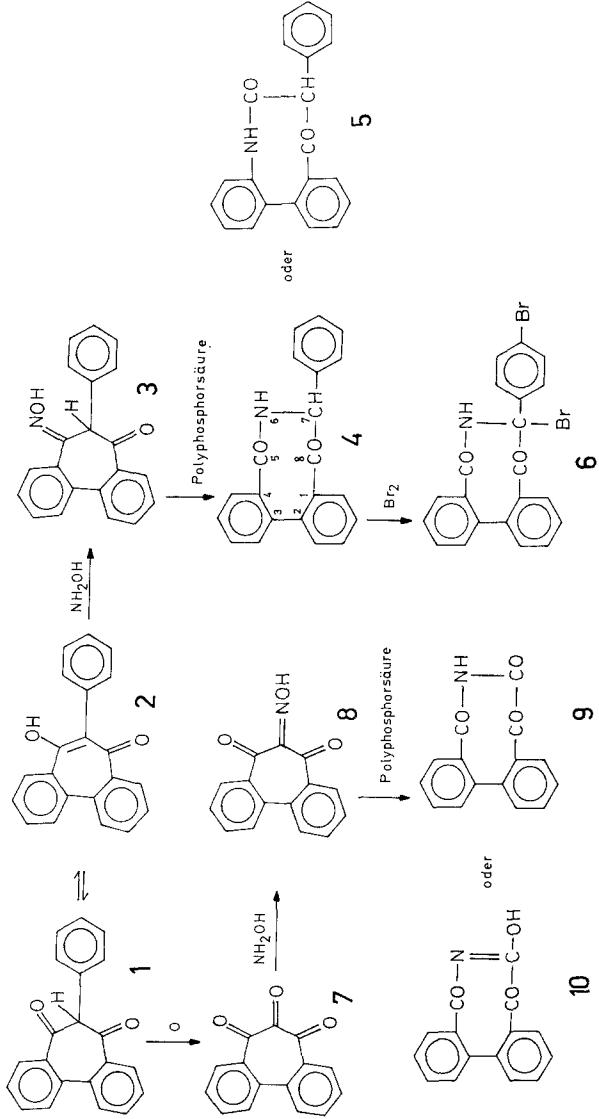
Die Struktur des Produkts der *Beckmannschen* Umlagerung von **3** wird auch durch sein NMR-Spektrum bestätigt, in dem bei 4,1 ppm ein leicht erweitertes Singulett beobachtet wird, das einem Proton der Methingruppe entspricht, bei 7,25—8,70 ppm ein Multiplett für 13 aromatische Protonen und bei 11,8 ppm ein erweitertes Singulett, das einem Proton der Iminogruppe zuzuschreiben ist.

Im IR-Spektrum (Nujol) des Produkts der *Beckmannschen* Umlagerung von **8** treten bei 1660 und 1680/cm Absorptionsbanden für Carbonylgruppen und eine breite, für die Hydroxylgruppe mit Wasserstoffbindung charakteristische Bande im Bereich 2400—3600/cm auf. Das IR-Spektrum desselben Stoffes in  $\text{CHCl}_3$  zeigt bei 3340/cm eine Bande der nichtassozierten Iminogruppe eines sekundären Amids, bei 1650 und 1680/cm hingegen Banden für die Carbonylgruppe.

Auf Grund dieser Tatsachen nehmen wir an, daß das Produkt der *Beckmannschen* Umlagerung des Monoxims **8** im Kristallzustand in Form von **10**, in Lösung als **9** vorliegt.

Der 8gliedrige Ring des Azocins **4** erwies sich sehr stabil: er wird weder durch Säurehydrolyse (mit 6*n*- oder konz. HCl, selbst nach 48stdg. Erhitzen auf 110°) noch durch Schmelzen mit Alkali oberhalb des Schmelzpunktes von **4** (270°) gesprengt. Bei allen Versuchen, diesen Stoff zu hydrolysieren, erhielten wir ein Produkt, dessen Schmelzpunkt,

<sup>10</sup> M. St. C. Flett, Spectrochim. Acta **18**, 1537 (1962).



Analyse (C, H, N) sowie IR-Spektrum mit den entsprechenden Daten von **4** übereinstimmen; d. h., das Ausgangsazocin blieb stets unverändert.

Immerhin konnten wir ein mobiles Wasserstoffatom in **4** durch Umsetzung mit Brom/Chloroform nachweisen. Nach Entfernung von zwei Dritteln des Lösungsmittels fiel das farblose kristalline Produkt **6** an, das nach der Aussage der Elementaranalyse zwei Bromatome enthält. Sein IR-Spektrum (Nujol) im Bereich 700—900/cm unterscheidet sich von dem des Ausgangsproduktes (**4**) darin, daß bei **6** eine für den p-substituierten Benzolkern charakteristische Bande erscheint. Mit der Substitution des Methinwasserstoffatoms dürfte wahrscheinlich auch am Phenylrest Bromierung zu 7-Brom-7-p-bromphenyl-5,6,8-trihydro-dibenzo[*c,e*]azocin-5,8-dion eingetreten sein.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunktbestimmung erfolgte mit dem *Kofler*-Apparat, die Aufnahme der IR-Spektren mit dem Spektrophotometer UR-10, Carl Zeiss, Jena, und der NMR-Spektren mit Jeol C-60 S, 60 MHz (in *DMSO*). Die chemischen Verschiebungen sind in  $\delta$ -Werten angegeben.

#### 1. Darstellung des Monoxims **3** von 5,7-Dioxo-6-phenyl-6,7-dihydro-5H-dibenzo[*a,c*]cyclohepten

0,60 g (0,002 Mol) **1** werden in 25 ml Äthanol gelöst und dann mit 1,0 g  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  und 2,0 g NaOH in 5 ml Wasser versetzt. Die Suspension wird 8 Stdn. im kochenden Wasserbad erhitzt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 200 ml Wasser eingegossen. Die wäßr. Lösung wird abfiltriert und mit verd. HCl angesäuert. Das Oxim **3** (0,57 g, 90,0%) schmilzt nach 3maligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol bei 110—111°.

IR-Absorption (in Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 702 und 752 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ —), 777 (o-disubstituierter Benzolring), 1625 ( $-\text{C}=\text{N}-$ ), 3200—3550 ( $-\text{OH}$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ . Ber. N 4,47. Gef. N 4,40.

#### 2. Darstellung des Monoxims von Dibenzo[*a,c*]cycloheptan-5,6,7-trion (**8**)

0,47 g (0,002 Mol) **7** werden wie vorstehend behandelt. Ausb. 0,36 g (70,0%) **8**, Schmp. 159,5—161° (nach 3mal. Umkristallisieren aus Äthanol).

IR-Spektrum (Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 770 (o-disubstituierter Benzolring), 1629 ( $-\text{C}=\text{N}-$ ), 1693 ( $-\text{C}=\text{O}$ ), 2400—3600 ( $-\text{OH}$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_3$ . Ber. N 5,57. Gef. N 5,51.

#### 3. Darstellung von 7-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-dibenzo[*c,e*]azocin-5,8-dion (**4**)

Man versetzt 0,31 g (0,001 Mol) **3** mit 10,0 g Polyphosphorsäure, erhitzt das Gemisch 15 Min. auf 120°, gießt es in 100 ml Wasser, neutralisiert mit  $\text{NH}_3$  und filtriert. Nach Umkristallisieren aus Äthanol 0,19 g (62,2%) **4**, Schmp. 261—262°.

IR-Spektrum (Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 730 und 753 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ —), 788 (o-disubst. Benzolkern), 1635 ( $-\text{C}=\text{O}$  in sekund. Amid), 1665 ( $-\text{C}=\text{O}$ ), 3170 und 3290 ( $-\text{NH}$  in sekund. Amid).

NMR-Signale: 4,1; 7,25—8,70; 11,8 ppm.

$C_{21}H_{15}NO_2$ . Ber. C 80,49, H 4,82, N 4,47.  
Gef. C 80,44, H 4,92, N 4,61.

4. *Darstellung von 7-Brom-7-p-bromphenyl-5,6,7,8-tetrahydro-dibenzo-  
[c,e]azocin-5,8-dion (6)*

Einer Lösung von 0,31 g (0,001 Mol) **4** in 10 ml  $CHCl_3$  werden 0,3 g Brom in 10 ml  $CHCl_3$  zugesetzt. Man läßt das Gemisch 90 Min. bei Raumtemp. stehen, filtriert ab, wäscht den Niederschlag mehrmals mit  $CHCl_3$ . Nach Umkristallisieren aus Äthanol/ $CHCl_3$  0,46 g (98,0%) **6**, Schmp. 270—272°.

IR-Spektrum (Nujol,  $cm^{-1}$ ): 778 (o-disubstituierter Benzolring), 815 (p-disubstituierter Benzolring), 1635 (—CONH—), 1680 (—C=O).

$C_{21}H_{13}Br_2NO_2$ . Ber. Br 33,77 Gef. Br 34,60.

5. *Darstellung von 5,6,7,8-Tetrahydro-dibenzo[c,e]azocin-5,7,8-trion (9)*

0,25 g (0,001 Mol) **8** werden mit 10 g Polyphosphorsäure versetzt und wie sub **3**. weiterbehandelt. Der braune Niederschlag (**9**; 0,12 g, 40,0%) schmilzt nach zweimaliger Umkristallisation aus Äthanol bei 186—188°.

IR-Spektrum (Nujol,  $cm^{-1}$ ): 770 (o-disubstituierter Benzolring), 1660 und 1680 (—C=O), 2400—3600 (—OH); IR-Spektrum ( $CHCl_3$ ,  $cm^{-1}$ ): 1650 und 1680 (—C=O), 3340 (—NH).

$C_{15}H_9NO_2$ . Ber. C 71,71, H 3,61, N 5,57.  
Gef. C 72,06, H 3,35, N 5,81.