b) DMSO-d_6: 3,93 ppm (2 H, Singulett, -CH_2-), 6,67–8,33 ppm (8 H, Multiplett, aromat. Protonen), ca. 9,3–11,7 ppm (2 H, extrem breites und flaches Signal, austauschbar, NH, OH).

$C_{15}H_{12}N_2O_2$ (252,3) Ber.: C 71,41 H 4,79 N 11,10; Gef.: C 71,81 H 4,60 N 10,95 Mol.-Masse 252 (ms).

Anschrift: Prof. Dr. H. Möhrle, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Straße 2 + 4. [Ph 612]

Horst Klar

1,2,3,4,5-Pentahydro-2-oxo-pyrido[3,2 b]azepine durch Schmidt-Reaktion an 1-Aza-5-oxo-tetralinen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 24. Juni 1975)

Die *Schmidt*-Reaktion an 1-Aza-5-oxo-tetralinen **1** führt zu den isomeren Lactamen **2** und **3**. Daneben entstehen 5-Aminochinoline **4** durch *Semmler-Wolff*-Aromatisierung.

1,2,3,4,5-Pentahydro-2-oxo-pyrido[3,2 b]azepines via *Schmidt* Reaction on 1-Aza-5-oxo-tetralines

The *Schmidt* reaction on 1-aza-5-oxo-tetralines **1** usually leads to the isomeric lactams **2** and **3** together with 5-aminoquinolines **4** resulting from *Semmler-Wolff* aromatisation.

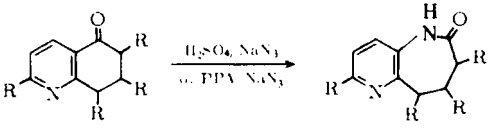
Im Zusammenhang mit synthetischen Arbeiten an alkaloidähnlichen Substanzen, die im Vergleich zu den Naturvorlagen statt des Isochinolins das Chinolin als Strukturelement besitzen, haben *Zymalkowski* und Mitarb. einen Weg zu substituierten 1-Aza-5-oxo-tetralinen erarbeitet, die für die Darstellung der angestrebten Verbindungen als Schlüsselsubstanzen gelten können[1–4].

Der Gedanke lag nahe, diese 1-Aza-5-oxo-tetraline als Grundsubstanzen für Synthesen anderer möglicherweise pharmakologisch interessanter Verbindungen einzusetzen.

Als N-Heterologe der entsprechenden α-Tetralone gehören die Azatetralone zur Gruppe der cyclischen Alkyl-Aryl-Ketone. Von letzteren bzw. deren Oximen ist seit langem bekannt, daß sie unter den Bedingungen der *Schmidt*- bzw. *Beckmann*-Um-

1 H. Klar und F. Zymalkowski, Arch. Pharm. (Weinheim) *307*, 577 (1974).
2 F. Zymalkowski und M. Kothari, Arch. Pharm. (Weinheim) *303*, 667 (1970).
3 F. Zymalkowski und H.J. Rimek, Arch. Pharm. (Weinheim) *294*, 759 (1961).
4 *R. Reitz*, Diss. Bonn 1974.

lagerung die entsprechenden benzokondensierten Lactame liefern. Dabei stellt im Gegensatz zu den unsymmetrischen, aliphatischen und alicyclischen Ketonen, bei denen fast immer Mischungen der beiden isomeren Umlagerungsprodukte anfallen, oft das durch Arylwanderung entstehende Lactam das Hauptprodukt dar[5-9]. Demzufolge schien es sinnvoll, die 1-Aza-5-oxo-tetraline **1a–f** oder deren Oxime nach *Schmidt-* oder *Beckmann* umzusetzen (s. Schema 1), um durch Arylumlagerung zu den 1,2,3,4-Pentahydro-2-oxo-pyrido[3,2 b]azepinen zu gelangen, die Pyrido-azepinonderivate darstellen und damit als Aza-des-aza-Varianten der Benzodiazepinone auch pharmakologisch von Interesse sein sollten.



Die Arylwanderung sollte bei den Azatetralonen durch die elektronenziehenden Eigenschaften des anellierten Pyridinrings, die durch das saure Reaktionsmedium noch verstärkt werden, noch begünstigt sein. Denn für Benzocycloalkenone, die in o- oder p-Stellung zur Carbonylfunktion stark elektronenziehende Substituenten tragen, ist eine verstärkte Tendenz zur Arylwanderung gefunden worden[10,11].

Die Umsetzung der Azatetralone nach *Schmidt* hat gegenüber der *Beckmann*-Umlagerung insofern Vorteile, als man zum einen direkt von den Ketonen ausgehen kann, und zum anderen die Reaktion in der Regel unter milderen Bedingungen abläuft. Zudem wird eine unter *Beckmann*-Bedingungen oft verstärkt auftretende Nebenreaktion, die als *Semmler-Wolff*-Aromatisierung[12-14] bekannt ist, zurückgedrängt[15].

5 P.A.S. Smith, "Molecular Rearrangements", I, P. de Mayo, Ed., Kap. 8, Interscience Publishers, New York – London 1963.
6 H. Wolff, Org. Reactions *3*, 307 (1946).
7 B. Camerino und G.F. Cainelli, Methodicum Chimicum, Bd. 6, Georg Thieme Verlag, Stuttgart und Academic Press, New York, San Francisco, London 1974, S. 580.
8 R.T. Conley und P.J. Balling, Abstract 151 st National Meeting Am. Chem. Soc., Pittsburg, PA., März 1966.
9 L. Bauer und R.W. Hewitson, J. Org. Chem. *27*, 3082 (1962).
10 K.-H. Wünsch, K.-H. Stahnke und A. Ehlers, Chem. Ber. *103*, 2302 (1970).
11 M. Tomita, S. Minami und S. Uyeo, J. Chem. Soc. C, *1969*, 183.
12 R.T. Conley und S. Ghosh, "Abnormal Beckman Rearrangements" in Mechanism of Molecular Rearrangements, ed. B.S. Thyagarjan, Vol. IV, Wiley Interscience, New York, London 1971, S. 197.
13 F.W. Semmler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *25*, 3352 (1892).
14 L. Wolff, Justus Liebigs Ann. Chem. *322*, 351 (1902).
15 A.J. Nunn und F.J. Rowell, J. Chem. Soc. Perkin Trans. *1973*, 2697.

Erste orientierende Versuche an 1-Aza-5-oxo-tetralin (**1a**) ergaben ein Reaktionsgemisch, das dünnschichtchromatographisch nachweisbar sechs Stoffe enthielt, von denen drei deutlich im Überschuß vorlagen. Nach Aufarbeitung des Gemisches konnten durch fraktionierte Kristallisation zwei Substanzen in geringen Ausbeuten isoliert und rein erhalten werden, von denen die eine das 5-Aminochinolin (**4a**) und die andere das Lactam aus der Alkylwanderung **2a** darstellte.

Um auch die dritte Substanz, vermutlich das Arylwanderungsprodukt, in die Hand zu bekommen und quantitative Mengenverhältnisse der entstehenden Produkte ermitteln zu können, wurde ein weiterer Reaktionsansatz mit Hilfe der praep. DC auf Kieselgel, das mit Äthylacetat als Fließmittel die beste Trennung ergab, aufgearbeitet. Neben **2a** und **4a** konnte so auch das Arylwanderungsprodukt **3a** erhalten werden. Da auf diese Weise beide isomeren Lactame zur Verfügung standen, war die Zuordnung der Strukturen anhand IR- und NMR-spektroskopischer Daten (s. Tab. 3 und 4) zweifelsfrei möglich.

Überraschend war, daß das *Semmler-Wolff*-Aromatisierungsprodukt **4a** gegenüber den Lactamen, die etwa zu gleichen Teilen anfielen, im Überschuß vorlag (s. Tab. 1).

Um die Aromatisierung zurückzudrängen, wurde **1a** in Polyphosphorsäure, die bei der *Schmidt*-Reaktion die Aromatisierungstendenz verringern soll[8,9], umgesetzt. Es zeigte sich jedoch nach gleicher Aufarbeitung eine noch gesteigerte Tendenz, das 5-Amino-chinolin zu bilden, so daß alle weiteren Versuche zunächst in H_2SO_4 durchgeführt wurden.

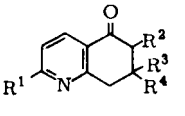
Aus Untersuchungen verschiedener Autoren[5,10,15–19] an α-Tetralonen und davon abgeleiteten 4-Heterologen geht hervor, daß die Einführung von Substituenten je nach deren Art und Stellung die Aromatisierungs- und Umlagerungstendenz sowie die Umlagerungsrichtung auf Grund sterischer und elektronischer Effekte erheblich beeinflussen kann.

Demzufolge wurden nun substituierte 1-Aza-5-oxo-tetraline **1b–f** der *Schmidt*-Reaktion unterworfen, um Aussagen über solche Einflüsse zu gewinnen und festzustellen, ob die Reaktion zur Darstellung der angestrebten 1,2,3,4,5-Pentahydro-2-oxo-pyrido[3,2 b]azepine in präparativem Maßstab geeignet ist. Um sichere Aussagen über die Mengenverhältnisse machen zu können, wurde die relativ schnell durchführbare Trennung über praep. DC beibehalten.

Die jeweiligen Ausbeuten an Endprodukten **2**,**3** und **4**, bezogen auf den Ausgangsstoff **1**, sind in Tab. 1 wiedergegeben, wobei **2** das Alkyl-, **3** das Aryl- und **4** das *Semmler-Wolff*-Aromatisierungsprodukt darstellen. Schema 2 zeigt die eingesetzten Ausgangsstoffe **1a–f** und die erhaltenen Endprodukte **2**, **3** und **4 a–f**.

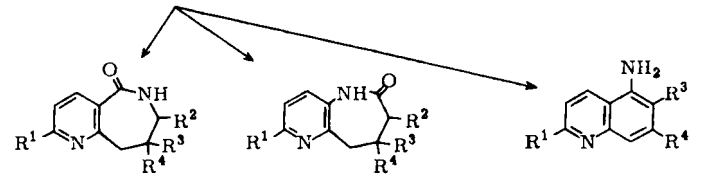
16 P.A.S. Smith und J.P. Horwitz, J. Am. Chem. Soc. *72*, 3718 (1950).
17 D. Misiti, F. Gatta und R. Landi-Vittory, J. Heterocycl. Chem. *8*, 231 (1971).
18 P.T. Landsbury und N.R. Mancuso, J. Am. Chem. Soc. *88*, 1205 (1966).
19 M.R. Pinder, J. Chem. Soc. C *1969*, 1690.

Die Zuordnung der Strukturen erfolgte über die IR- und NMR-spektroskopischen Daten (Tab. 3 und 4), die in Analogie zu in der Literatur angegebenen Daten ähnlicher Verbindungen stehen[17,20–22].



1a-f

Substanz	R^1	R^2	R^3	R^4
a	H	H	H	H
b	OCH_3	H	H	H
c	CH_3	H	H	H
d	H	H	CH_3	CH_3
e	H	H	H	$CONH_2$
f	H	C_6H_5	H	H



2a-f (6-19%) Alkylwanderung

3a-f (7-46%) Arylwanderung

4a-f (15-62%) Aromatisierung

Schema 2

Tab. 1: *Ausbeuten an Reaktionsprodukten* **2–4**

Ausgangsstoff 1	Methode[x]	Lactam (Typ 2)	Lactam (Typ 3)	5-Amino-chinolin 4
a	1	15,7	10,6	35,9
b	1	11,9	45,5	14,8
c	1	7,0	17,0	33,3
d	1	6,0	12,2	57,0
e	1	18,5	–	–?[xx]
f[xxx]	1	–	–	–
a	2	6,7	6,6	62,2

[x] Methode 1: H_2SO_4, NaN_3; Methode 2: PPA, NaN_3

[xx] Teeriges Produkt, Reaktion auf primäres aromatisches Amin

[xxx] Nach DC 10 Produkte, Trennung aufgegeben, Reaktion auf primäres aromatisches Amin Neben den drei angeführten Produkten sind im Reaktionsgemisch aller Verbindungen im DC drei bis vier weitere Produkte nachweisbar.

20 G.S. Sidhu, F. Thyagarajan und U.T. Bhalerao, J. Chem. Soc. C *1960*, 308.

21 D. Misiti und V. Rimatori, Tetrahedron Lett. *1970*, 947.

22 S. Minami, M. Tomita, H. Takamatsu und S. Uyeo, Chem. Pharm. Bull. *13*, 1084 (1965).

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, ergibt die Umlagerungsreaktion nach *Schmidt* an 1-Aza-5-oxo-tetralinen in der Regel beide isomeren Lactame **2** und **3** in relativ geringen Ausbeuten sowie als Hauptprodukt die 5-Amino-chinoline **4**. Somit ist die Aromatisierung generell gegenüber der Umlagerung bevorzugt. Die einzige Ausnahme stellt **1b** dar, bei dem die Umlagerung die Aromatisierung überwiegt. Als Hauptprodukt entsteht das Lactam **2b** durch Arylwanderung.

Aus **1c** und **1d** werden die Alkyl- und Arylwanderungsprodukte etwa im Verhältnis 1 : 2 erhalten. Jedoch überwiegt die *Semmler-Wolff*-Aromatisierung, die bei Verbindung **1d** unter Wanderung einer der an C-7 gebundenen Methylgruppen nach C-6 vonstatten geht. Ähnliche Methylgruppenwanderung ist auch am 1-(Methoxy-phenyl)-3,6,6-trimethyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-indazol beobachtet worden[15].

Im Reaktionsgemisch von Verbindung **1e** konnte dünnschichtchromatographisch nur ein Lactam nachgewiesen werden, das nach Abtrennung als Alkylwanderungsprodukt identifiziert wurde.

Substanz **1f** liefert ein teeriges Produkt, das zehn Stoffe enthält. Von diesen konnte bisher keiner rein erhalten werden.

Auffällig ist die Tatsache, daß die Arylwanderungstendenz bei Umsetzung von Verbindung **1a**, **1b** bis **1c** zunimmt. Dies steht im Gegensatz zu Beobachtungen, die für die *Schmidt*-Reaktion an Chromanonen[20,23], an Flavonen[21,23], an Benzocycloalkenonen[11,25,26] und an Thiochromanonen[10] gemacht wurden. Bei allen diesen Verbindungen führt nämlich die Substitution mit elektronenabgebenden Gruppen in o- oder p-Stellung zur Carbonylfunktion zu einer Zunahme der Alkylwanderung, wobei diese Zunahme parallel mit der Stärke der Elektronendonatoreigenschaften der Substituenten verläuft[11]. Die an den von uns untersuchten Verbindungen erhaltenen Ergebnisse weisen demnach auf einen nicht unerheblichen Einfluß des Pyridinstickstoffs auf die Umlagerungsrichtung hin.

Abgesehen von **1b** zeigen aber alle eingesetzten Azatetralone keine signifikante Beeinflußbarkeit der Umlagerungsrichtung durch unterschiedliche Substitution, wobei die *Semmler-Wolff*-Aromatisierung als Hauptreaktion auftritt. Dies kann auf die relativ hohe Flexibilität des Ringgerüstes zurückgeführt werden, die eine Aromatisierung, entsprechend dem von *Nunn* und *Rowell*[15] aufgezeigten Mechanismus, zuläßt.

Die oben beschriebenen Untersuchungen der *Schmidt*-Reaktion an 1-Aza-5-oxo-tetralinen zeigen, daß unter den angewendeten Bedingungen zwar die angestrebten 1,2,3,4,5-Pentahydro-2-oxo-pyrido[3,2 b]azepine entstehen. Sie fallen aber bis auf eine Ausnahme im Gemisch mit dem jeweiligen Isomer und den 5-Amino-chinolinen aus der *Semmler-Wolff*-Aromatisierung an, wobei letztere in der Regel das Haupt-

23 D. Huckle, J.M. Lockart und M. Wright, J. Chem. Soc., *1965*, 1137.
24 J.M. Lockart, Chem. Ind. (London) *1968*, 1844.
25 D. Evans und J.M. Lockart, J. Chem. Soc., *1965*, 4806.
26 J.B. Hester, A.D. Rudzik und W. Veldkamp, J. Med. Chem. *13*, 827 (1970).

Tab. 2: *Aussehen, Schmp., Lösungsmittel und Elementaranalysen der Lactame* **2** *und* **3a–3e**

Nr.	Aussehen	Schmp.° (Lsgm.)	Formel/Mol.-Masse	Ber.: Gef.: C	H	N
2a	farbl. Nad.	135–136	$C_9H_{10}N_2O$	66,65	6,22	17,27
		(Diisoprop.)*	162,2	66,77	5,96	17,07
3a	farbl. Nad.	159–160	$C_9H_{10}N_2O$	66,65	6,22	17,27
		(Diisoprop.)	162,2	66,46	6,16	16,98
4a	gelbl. Nad.	109–110**	$C_9H_8N_2$	–	–	–
		(Diisoprop.)	144,2			
2b	farbl. Nad.	172	$C_{10}H_{12}N_2O_2$	62,48	6,29	14,58
		(Diisoprop.)	192,2	62,52	6,26	14,59
3b	farbl. Prism.	168	$C_{10}H_{12}N_2O_2$	62,48	6,29	14,58
		(Diisoprop.)	192,2	62,58	6,30	14,59
4b	gelbe Nad.	131	$C_{10}H_{10}N_2O$	68,95	5,79	16,08
		(Diisoprop.)	174,2	68,87	5,69	16,01
2c	farbl. Nad.	158–159	$C_{10}H_{12}N_2O$	68,16	6,86	15,90
		(Aceton)	176,2	68,05	6,91	15,74
3c	farbl. Nad.	168–169	$C_{10}H_{12}N_2O$	68,16	6,86	15,90
		(Aceton)	176,2	68,21	6,93	15,89
4c	gelbe Nad.	114–116***	$C_{10}H_{10}N_2$	–	–	–
		(Aceton)	158,2	–	–	–
2d	farbl. Blätt.	146–147	$C_{11}H_{14}NO$	69,44	7,42	14,73
		(Diisoprop.)	176,2	69,73	7,24	14,74
3d	farbl. Nad.	155–156	$C_{11}H_{14}NO$	69,44	7,42	14,73
		(Diisoprop.)	176,2	69,54	7,44	14,49
4d	gelbe Nad.	126–127	$C_{11}H_{12}N_2$	76,71	7,02	16,27
		(Diisoprop.)	172,2	76,41	6,97	16,22
2e	farbl. Prism.	265–267	$C_{10}H_{11}N_3O_2$	58,35	5,40	20,48
		(Zers.)	205,2	58,29	5,25	20,45
		(MeOH)				

*) Diisopropyläther,

**) Lit.[27] Schmp. 109–110°

***) Lit.[28] Schmp. 117°

produkt darstellen. Insgesamt sind die Ausbeuten an Lactamen relativ gering, so daß die *Schmidt*-Reaktion unter den hier angewendeten Bedingungen für die Darstellung der angestrebten Pyridoazepinone in präparativem Maßstab nicht in Frage kommt. Vom mechanistischen Standpunkt aus dürften vergleichende Untersuchungen an 1-,2-,4- und 6-substituierten 1-Azatetralonen-(5) bezüglich der elektronischen und sterischen Effekte von Interesse sein.

Ich danke Herrn Professor Dr. *F. Zymalkowski* für Unterstützung und Förderung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Angaben und Geräte

Schmp.: Gerät nach Tottoli; unkorr.; IR-Spektren: Beckman IR 8 A, KBr-Presslinge; ^{1}H-NMR-Spektren: Varian A 60 A, TMS; Präp. DC: Kieselgel 60 PF_{254}, Merck; Fließmittel: Äthylacetat, für Reaktionsgemisch von 1e Äthylacetat : Aceton : Methanol 2 : 2 : 1; Ausbeuten berechnet an Hand der nach präp. DC anfallenden Produkte; Elementaranalysen: Dr. E. Pascher, Bonn.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Schmidt-Reaktion an 1-Aza-5-oxo-tetralinen **1** (a–f)
Methode 1

0,01 mol des jeweiligen Azatetralons[1–4] werden in 10 ml konz. H_2SO_4 unter Eiskühlung und Rühren gelöst, dann NaN_3 (0,012 mol) in kleinen Anteilen über 2–3 h so zugegeben, daß die Temp. nicht über 5° steigt. Anschließend rührt man die Mischung bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung (2 h) bei Raumtemp., gießt auf zerstoßenes Eis, neutralisiert vorsichtig unter Kühlen mit Natronlauge und extrahiert mit $CHCl_3$. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende ölige, meist durchkristallisierende Rückstand wird über präp. DC getrennt. Die nach Elution vom Adsorbens mit Chloroform und Aceton und üblicher Aufarbeitung praktisch rein anfallenden Produkte werden aus den in Tab. 2 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

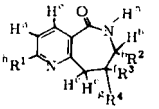
Methode 2: Wie 1 aber in PPA bei 50°

Tab. 3: *IR-Absorption der Carbonylgruppe bei den Lactamen* **2**, **3**a–e; zum Vergleich Carbonylabsorptionen des Nicotinsäureamids und des 3-(Acetylamino)pyridins.

Substanz	Lactam (Typ 2) cm^{-1}		Lactam (Typ 3) cm^{-1}
a	1667		1682
b	1670		1695
c*	1665		1660
d	1670		–
e	1650		1662
Nicotinsäureamid	1675 1690	3-(Acetyl-amino)-pyridin	1690

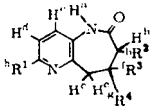
*) Das Lactam 2c absorbiert hier bei höheren Wellenzahlen als 3c. Ähnliche Ausnahmen sind vereinzelt auch von anderen Autoren beobachtet worden[17,29].

Tab. 4: [1] *H-NMR-spektroskopische Daten δ ($CDCl_3$ bzw. d_6-DMSO) der Lactame* **2, 3a–e**



2a–e

Substanz	R^1	R^2	R^3	R^4
a	H	H	H	H
b	OCH_3	H	H	H
c	CH_3	H	H	H
d	H	H	CH_3	CH_3
e	H	H	H	$CONH_2$



3a–e

Lactam Nr.	Lsgsm.	-NH[a]	H^b	H^e
2a	$CDCl_3$	7,95	3,15	8,07
3a	$CDCl_3$	9,18	2,38	7,32
2b	$CDCl_3$	7,05	3,00	7,72
3b	$CDCl_3$	8,50	2,30	7,20
2c	$CDCl_3$	7,40	3,02	7,86
3c	$CDCl_3$	9,00	2,35	7,18
2d	$CDCl_3$	7,65	2,80	8,02
3d	$CDCl_3$	9,70	2,15	7,38
2e	d_6-DMSO	8,06	3,10	7,81

27 C. Riemerschmied, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *16*, 725 (1883).
28 C. Hamer, J. Chem. Soc. *1921*, 119, 1435.

Anschrift: Dr. H. Klar, 53 Bonn, Kreutzbergweg 26