

# Einfache Synthese von Isochino[2,3-c][2,3]benzoxazepinon und -[2,3]benzodiazepinonen sowie ihrer Vorstufen

Jürgen Dusemund\* und Thomas Hardt

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin,  
Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33

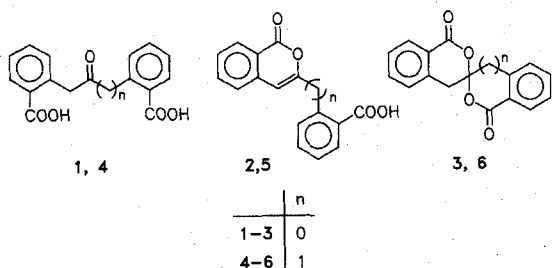
Eingegangen am 16. März 1987

Die aus **6** mit Ammoniak, Hydroxylamin bzw. Hydrazin (**14a**) leicht darstellbaren Isochinolone **8a**, **11a** bzw. **17** lassen sich zu einem isochinoanelierten Isochinolon **9**, 2,3-Benzoxazepinon **13** bzw. 2,3-Benzodiazepinon **16a** cyclisieren. Die Reaktion der Dicarbonsäure **4** mit den Hydrazinen **14a-c** führt zu den 2,3-Benzodiazepinen **15a, b** bzw. **21**. Das Oxim **10** ist thermisch instabil und reagiert, möglicherweise über **13**, zum Phthalid **12**.

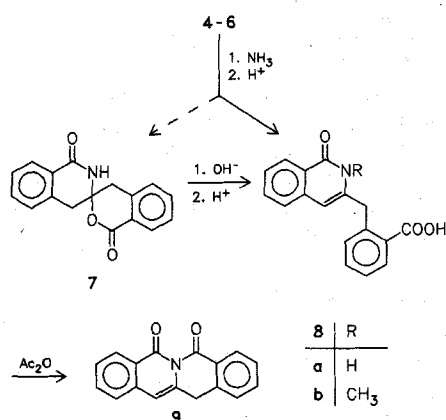
## Facile Synthesis of Isoquino[2,3-c][2,3]benzoxazepinone and -[2,3]benzodiazepinones and Their Precursors

The isoquinolones **8a**, **11a** and **17** can be prepared easily from **6**, ammonia and hydroxylamine or hydrazine (**14a**). By dehydration the isoquino-fused isoquinolone **9**, 2,3-benzoxazepinone **13** and 2,3-benzodiazepinone **16a** are obtained. Reactions of the dicarboxylic acid **4** with the hydrazines **14a-c** afford the 2,3-benzodiazepines **15a, b** and **21**. The oxime **10** rearranges thermally, probably via **13**, to form the phthalide **12**.

Anknüpfend an Untersuchungen zur Darstellung von Azatetracyclen aus **1-3** und N-Nucleophilen<sup>1)</sup>, haben wir die Eignung der ebenso leicht zugänglichen Homologen **4-6**<sup>2-6)</sup> für Heterocyclen-Synthesen geprüft.



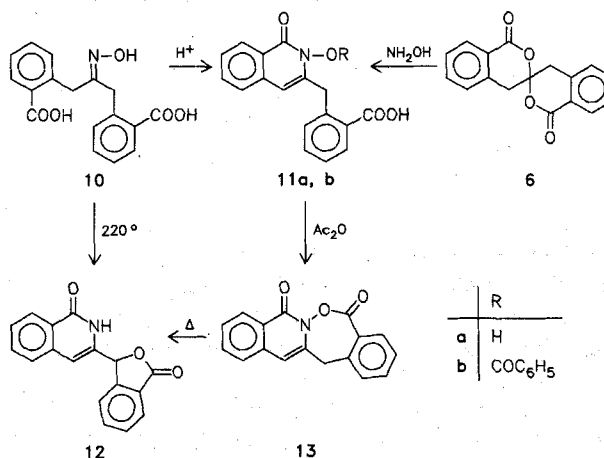
Da zahlreiche cyclische Hydroxamsäuren<sup>7)</sup> und einige 2,3-Benzodiazepine<sup>8, 9)</sup> vielfältige pharmakologische Wirkungen zeigen, galt der Synthese dieser Strukturen unser besonderes Interesse. – Obwohl **4-6** schon seit geraumer Zeit bekannt sind, ist unseres Wissens nur die thermische Cyclisierung des Methylammoniumsalzes von **4** zu **8b** beschrieben<sup>4)</sup>. Außer einem Oxim **10**<sup>6)</sup> sind noch 2,4-Dinitrophenylhydrazone von **4**<sup>5)</sup> und dem **4**-Dimethylester bekannt<sup>3, 4)</sup>.



Durch Erhitzen von **4** mit konz. NH<sub>3</sub> in EtOH erhielten wir das Isochinolon **8a** (85 %). Die Lactone **5** und **6** reagieren mit NH<sub>3</sub> bereits bei Raumtemp. in gleich hoher Ausbeute zu **8a**. Als Nebenprodukt konnte hierbei in **3** bzw. **5**proz.

Ausbeute die Spiroverbindung **7** isoliert werden, die im IR-Spektrum eine Lactonbande bei 1720 cm<sup>-1</sup> zeigt. **7** löst sich bei Raumtemp. in 2N NaOH, nach Ansäuern fällt **8a** (80 %) aus. Die Cyclisierung **8a** → **9** gelingt durch Erhitzen in Acetanhydrid.

Bei der salzsäurekatalysierten Umsetzung des Oxims **10** in siedendem EtOH konkurriert mit der Cyclisierung zu **11a** (20 %) die Hydrolyse des Oxims **10** zur Dicarbonsäure **4**, die unter diesen Reaktionsbedingungen<sup>3)</sup> zu **6** weiterreagiert. Wird **10** in Acetanhydrid erhitzt, entsteht ein Gemisch aus vier Produkten (DC). Da eine sc Trennung nicht gelang, wurde mit Natronlauge behandelt und nach Ansäuern **11a** (35 %) erhalten.



Schließlich fanden wir in der Umsetzung des Dilactons **6** mit Hydroxylamin in MeOH ein Verfahren, das die Darstellung von **11a** in 90proz. Ausbeute erlaubt. Die analoge Umsetzung von **5** liefert **11a** nur in 44proz. Ausbeute.

Typisch für die Hydroxamsäure-Struktur ist die dunkelrote Farbreaktion mit Eisen (III)-Ionen. Benzoylierung von **11a** liefert **11b**, Erhitzen in Acetanhydrid das isochinoanelierte 2,3-Benzoxazepinon **13**. Die Konstitution von **13** folgt aus dem IR-Spektrum mit C=O-Banden bei 1760 und 1675 cm<sup>-1</sup> und dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum, das ein Singulett bei δ =

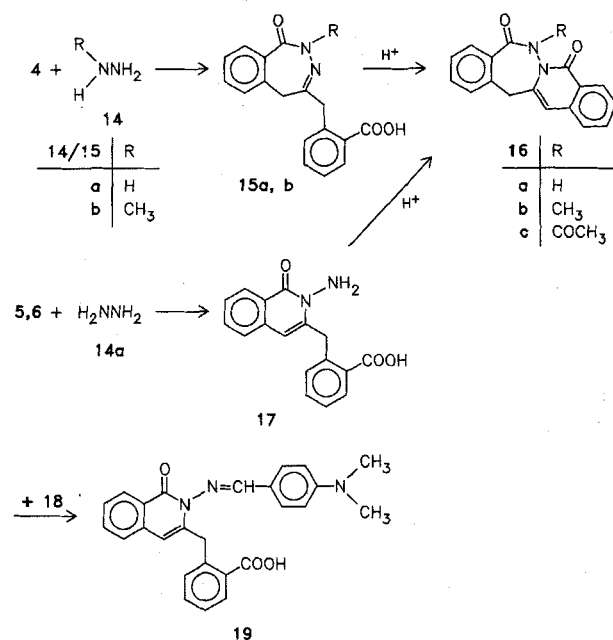
6.68 ppm (13-H) und ein AB-System bei  $\delta = 4.59$  und 4.09 ppm ( $J = 14$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) zeigt.

Beim Erhitzen auf Temperaturen oberhalb des Schmelzpunktes von **10** entsteht u. a. eine Verbindung, deren Spektren und Analysen auf die Struktur **12** passen.

Das Massenspektrum bietet neben dem Molekül-Ion bei  $m/z = 277$  (100 %,  $\text{M}^{+\cdot}$ ) noch andere mit der Konstitution **12** in Einklang stehende Fragment-Ionen bei  $m/z = 144$  [ $\text{M}^{+\cdot} - 133(\text{Phthalidyl})$ ] und 133. Im IR-Spektrum treten Carbonylstreckschwingungen bei 1780 (Lacton) und 1640  $\text{cm}^{-1}$  auf. Das  $^{13}\text{C}$ -Signal bei  $\delta = 78.6$  ppm liegt im Erwartungsbereich für C-3 des Phthalid-Ringes<sup>10)</sup>.

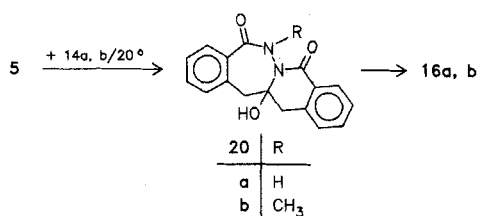
Auch **13** ist thermolabil und bildet beim Erhitzen auf 210 °C neben **12** (sc isoliert) die gleichen Pyrolyseprodukte wie **10**<sup>11)</sup>.

Wird **4** mit Hydrazinhydrat (**14a**) bzw. Methylhydrazin (**14b**) in EtOH erhitzt, entstehen die 2,3-Benzodiazepine **15a** bzw. **15b**. Unter analogen Bedingungen reagieren **5** bzw. **6** mit **14a** zum Aminoisochinolon **17**, dessen Konstitution durch Kondensation mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**18**) zur Schiff-Base **19** belegt ist.

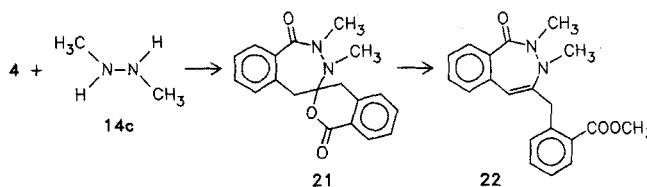


Die Cyclisierung von **15a** bzw. **17** zu **16a** gelingt salzsäurekatalysiert durch Erwärmen in EtOH. **16b** läßt sich durch Methylierung von **16a** und durch Erhitzen von **15b** in Acetanhydrid gewinnen. Wird **17** in Acetanhydrid erhitzt, entsteht das 6-Acetyl-Derivat **16c**.

Läßt man **5** mit **14a** bzw. **14b** in EtOH 2 d bei Raumtemp. reagieren, haben sich die N,O-Hemiamidale **20a** bzw. **20b** gebildet. Sie sind gegenüber wäßrigen Säuren auch in der Hitze stabil. Die Dehydratisierung zu **16a** bzw. **16b** läßt sich durch Erhitzen in Toluol am Wasserabscheider unter Zusatz von TosOH erzwingen.



Schließlich haben wir aus **4** und Dimethylhydrazin (**14c**) die Spiroverbindung **21** erhalten, die sich in den Ester **22** überführen ließ.



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

## Experimenteller Teil

### 2-(1,2-Dihydro-1-oxo-isochinolin-3-ylmethyl)-benzoesäure (**8a**)

A. 1.5 g (5 mmol) **4** wurden in einem Gemisch aus 50 ml EtOH und 20 ml konz.  $\text{NH}_3$  12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand in Wasser gelöst und mit HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$  umkristallisiert. Farblose Nadeln, die sich ab 245° gelb färben und bei 273° unter Zers. schmelzen.

B. Analog aus 1.4 g (5 mmol) **5** bzw. **6**. Ausb.: 1.15 g (83 %) bzw. 1.18 g (85 %),  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (279.3) Ber. C 73.1 H 4.69 N 5.0 Gef. C 72.8 H 4.50 N 5.0 Mol.-Masse 279 (ms). – IR (KBr): 1675, 1645, 1625  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 12.7 (m, 1H, COOH/D-Austausch), 11.4 (s, 1H, NH/D-Austausch), 8.12 (d, 1H, H-8), 7.91 (m, 1H), 7.64–7.38 (m, 6H), 5.96 (s, 1H, H-4), 4.24 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

### Spiro[1H-2-benzopyran-3(4H),3'(4'H) isochinolin]-1,1'(2'H)-dion (**7**)

Eine Suspension aus 0.56 g (2 mmol) **5** bzw. **6** in 50 ml EtOH und 20 ml konz.  $\text{NH}_3$  wurde bei Raumtemp. unter Rühren gelöst. Dann wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand in 20 ml Chloroform suspendiert und filtriert. Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand mit 10 ml Aceton erhitzt und filtriert. Auf Zusatz von Petrolether farblose Nadeln, die sich ab 240° gelb färben und bei 271–275° zersetzen. Ausb. 30 mg (5 %) bzw. 17 mg (3 %).  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (279.3) Ber. C 73.1 H 4.69 N 4.7 Gef. C 73.1 H 4.41 N 4.9 Mol.-Masse 279 (ms). – IR (KBr): 3180 (NH), 1720, 1670 (Lactam). –  $^1\text{H}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 9.29 (s, 1H, NH/D-Austausch), 7.96–7.32 (m, 8H), 3.54 (Pseudo-s, 2H,  $J = 17$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.39 und 3.23 (AB-System,  $J = 17$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

### 12H-Dibenzo[b,g]chinolizin-5,11-dion (**9**)

0.56 g **8a** wurden in 20 ml Acetanhydrid 10 min erhitzt. Beim Erkalten bildeten sich hellgelbe Kristalle. Schmp. 273–275° (Zers.), Ausb. 0.4 g (76 %).  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_2$  (261.3) C 78.2 H 4.23 N 5.4 Gef. C 78.0 H 4.09 N 5.3 Mol.-Masse 261 (ms). – IR (KBr): 1730, 1670, 1625  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H}$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 8.23 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.79–7.47 (m, 6H), 6.66 (s, 1H, H-13), 4.31 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

### 2-(1,2-Dihydro-2-hydroxy-1-oxo-isochinolin-3-ylmethyl)-benzoesäure (**11a**)

A. 0.31 g (1 mmol) **10** wurden in 15 ml EtOH mit 5 Tropfen konz. HCl 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde **6** abgesaugt und das Filtrat mit heißem Wasser bis zur bleibenden Trübung versetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Dioxan/Petrolether umkristallisiert. Blaßrosa Nadelbüschel vom Schmp. 217°. Ausb. 60 mg (20 %).

B. 2.8 g **5** bzw. **6** wurden mit 22 bzw. 50 ml methanol. Hydroxylamin-Lösung (hergestellt aus 1.84 g Na in 20 ml und 5.6 g Hydroxylaminhydro-

chlorid in 60 ml MeOH) in 100 ml MeOH 1 d bzw. 1.5 d unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. auf die Hälfte des Volumens kristallisierte **11a** aus: 1.3 g (44 %) bzw. 2.65 g (90 %).  $C_{17}H_{13}NO_4$  (295.3) Ber. C 69.1 H 4.44 N 4.7 Gef. C 68.9 H 4.32 N 4.7 Mol.-Masse 295 (ms). –  $^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 12.93 (m, 1H, austauschbar), 11.3 (m, 1H, austauschbar), 8.21 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.67–7.29 (m, 6H), 6.02 (s, 1H, H-4), 4.50 (s, 2H,  $CH_2$ ).

#### 2-(2-Benzoyloxy-1,2-dihydro-1-oxo-isochinolin-3-ylmethyl)-benzoesäure (**11b**)

Eine Suspension von 0.3 g **11a**, 0.2 g Benzoylchlorid und  $K_2CO_3$  in 10 ml Dioxan wurde 5 min unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand in 10 ml  $CHCl_3$  aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Die org. Phase lieferte nach Einengen i. Vak. einen Rückstand, der aus Dioxan/Petrolether umkristallisiert wurde. Farblose Nadeln, Schmp. 210–211°, Ausb. 0.3 g (75 %).  $C_{24}H_{17}NO_5$  (399.4) Ber. C 72.2 H 4.29 N 3.5 Gef. C 72.0 H 4.07 N 3.3 Mol.-Masse 399 (ms). – IR (KBr): 3200–2500, 1768, 1690, 1675  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 12.9 (m, 1H, COOH/D-Austausch), 8.13 (d, 1H, H-8), 8.00–7.35 (m, 12H), 6.31 (s, 1H, H-4), 4.65 und 4.35 (AB-System, J = 17 Hz, 2H,  $CH_2$ ).

#### 14H-Isochino[2,3-c][2,3]benzoxazepin-5,8-dion (**13**)

0.3 g **11a** wurden in 5 ml Acetanhydrid 2 min erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte **13** in blaßgelben Nadeln aus. Schmp. 225°, Ausb. 80 mg (29 %).  $C_{17}H_{11}NO_3$  (277.3) Ber. C 73.6 H 4.00 N 5.0 Gef. C 73.4 H 3.70 N 5.0 Mol.-Masse 277 (ms). – IR (KBr): 1760, 1675, 1630  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 8.16 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.78–7.49 (m, 6H), 6.76 (s, 1H, H-13), 4.59 und 4.09 (AB-System, J = 14 Hz, 2H,  $CH_2$ ).

#### 3-(1,3-dihydro-3-oxo-isobenzofuran-1-yl)-1(2H)-isochinolon (**12**)

0.63 g (2 mmol) **10** wurden 2 h im Ölbad auf 220° erhitzt. Der braune Rückstand wurde in siedendem Chloroform suspendiert. Nach Filtration wurde mit 5proz.  $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt, die org. Phase abgetrennt und sc (Kieselgel,  $CHCl_3$ /Aceton 85 + 15) gereinigt. Farblose Plättchen (Dioxan/Petrolether), Schmp. 268–270°, Ausb. 155 mg (28 %).  $C_{17}H_{11}NO_3$  (277.3) Ber. C 73.6 H 4.00 N 5.0 Gef. C 73.4 H 4.13 N 4.9. – MS (240°):  $m/z$  = 277 (100 %,  $M^{+}$ ), 260 (7), 248 (17), 232 (30), 220 (20), 144 (11), 133 (20). – IR (KBr): 1785; 1775 (Lacton), 1640  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 11.7 (s, 1H, NH/D-Austausch), 8.18 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.78–7.51 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 6.55 (s, 1H). –  $^{13}C$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 169.35 (s, C-3'), 162.29 (s, C-1), 146.61 (s), 136.82 (s), 136.51 (d), 134.49 (d), 132.64 (d), 129.91 (d), 127.27, 126.79, 126.59, 125.78, 125.73, 125.17 (d), 123.08 (d), 104.21 (d, C-4) 78.64 (d, C-1').

#### 2-(2,5-Dihydro-1-oxo-1H-2,3-benzodiazepin-4-ylmethyl)-benzoesäure (**15a**)

A. 0.6 g (2 mmol) **4** und 0.12 g (2.4 mmol) Hydrazinhydrat wurden in 50 ml EtOH 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand in Wasser gelöst und **15a** mit 2N HCl gefällt. Farblose Nadeln (Dioxan/Petrolether). Schmp. 190°. Ausb. 0.5 g (85 %).

B. 0.56 g (2 mmol) **5** und 0.5 g (10 mmol) **14a** wurden in 10 ml EtOH 5 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde der Niederschlag (Hydraziniumsalz von **17**) abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, die Lösung angesäuert und ausgeethert. Ausb. 0.12 g (20 %).  $C_{17}H_{14}N_2O_3$  (294.3) Ber. C 69.4 H 4.79 N 9.5 Gef. C 69.1 H 4.53 N 9.5 Mol.-Masse 294 (ms). –  $^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 12.5 (m, 1H, COOH/D-Austausch), 10.7 (s, 1H, NH/D-Austausch), 7.96–7.69 (m, 2H), 7.53–7.19 (m, 6H), 4.14 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3.56 (s, 2H, Ring- $CH_2$ ).

#### 2-(2,5-Dihydro-2-methyl-1-oxo-1H-2,3-benzodiazepin-4-ylmethyl)-benzoesäure (**15b**)

Darstellung analog **15a** (Methode A bzw. B) aus 0.59 g (2 mmol) **4** bzw. 0.56 g (2 mmol) **5** und 0.12 g (2.6 mmol) Methylhydrazin. Farblose Nadeln (Aceton/Petrolether), Schmp. 165°, Ausb. 0.43 (70 %) bzw. 0.12 g (19 %).  $C_{18}H_{16}N_2O_3$  (308.3) Ber. C 70.1 H 5.23 N 9.1 Gef. C 70.2 H 5.08 N 9.0 Mol.-Masse 308 (ms). – IR (KBr): 3200–2500, 1685, 1635 (Lactam)  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 13.0 (m, 1H, COOH/D-Austausch), 7.86 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.43–7.32 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.12 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3.55 (s, 2H, Ring- $CH_2$ ).

#### 2-(2-Amino-1,2-dihydro-1-oxo-isochinolin-3-ylmethyl)-benzoesäure (**17**)

A. Darstellung analog **15a** (Methode A) aus 0.56 g (2 mmol) **6** und 0.12 (2.4 mmol) Hydrazinhydrat. Farblose Plättchen (EtOH/ $H_2O$ ). Schmp. 159°, Ausb. 0.5 g (85 %).

B. Das bei der Darstellung von **15a** nach B erhaltene Hydraziniumsalz wurde in Wasser gelöst und **17** mit 2N HCl gefällt.  $C_{17}H_{14}N_2O_3$  (294.3) Ber. C 69.4 H 4.79 N 9.5 Gef. C 69.3 H 4.64 N 9.5 Mol.-Masse 294 (ms). – IR (KBr): 3330 u. 3270 ( $NH_2$ ), 3200–2500 (COOH), 1640  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 8.31 (dd, 1H, H-8), 7.98 (dd, 1H), 7.63–7.33 (m, 6H), 6.10 (s, 1H, H-4'), 4.55 (s, 2H,  $CH_2$ ), 5.75 (m, 2H,  $NH_2$ , austauschbar).

#### 2-[1,2-Dihydro-2-[(4-dimethylaminophenyl)-methyliden-amino]-1-oxo-isochinolin-3-ylmethyl]-benzoesäure (**19**)

Lösungen von 0.59 g (mmol) **19** und 0.33 g 4-Dimethylaminobenzaldehyd (**18**) in je 10 ml EtOH wurden vereint und 10 min unter Rückfluß erhitzt. **19** fiel in blaßgelben Nadeln aus. Schmp. 258°. Ausb. 0.6 g (71 %).  $C_{26}H_{23}N_3O_3$  (425.5) Ber. C 73.4 H 5.45 N 9.9 Gef. C 73.1 H 5.36 N 9.8 Mol.-Masse 425 (ms). –  $^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 12.8 (bs, 1H, COOH/D-Austausch), 8.54 (s, 1H, N=CH-), 8.21 (d, 1H, H-8'), 7.85 (d, 1H), 7.69–7.29 (m, 7H), 6.77 (d, 2H), 6.14 (s, 1H, H-4'), 4.46 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3.02 (s, 6H, 2  $\times$   $CH_3$ ).

#### 6,13,13a,14-Tetrahydro-13a-hydroxyisochino[2,3-c][2,3]benzodiazepin-5,8-dion (**20a**)

Eine Suspension von 0.56 g (2 mmol) **5** und 0.12 g (2.4 mmol) **14a** in 30 ml EtOH wurde 2 d bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt. Farblose Würfel (DMSO/ $H_2O$ ), Schmp. 300–302° (Zers.), Ausb. 0.15 g (25 %).  $C_{17}H_{14}N_2O_3$  (294.3) Ber. C 69.4 H 4.79 N 9.5 Gef. C 69.1 H 4.58 N 9.4 Mol.-Masse 294 (ms). – IR (KBr): 3360–3150 (NH, OH), 1660–1640  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 10.3 (s, 1H, NH/D-Austausch), 7.83 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54–7.29 (m, 6H), 6.85 (s, 1H, OH/D-Austausch), 3.47 und 3.08 (AB-System, J = 14 Hz, 2H, 14- $CH_2$ ), 3.15 („s“, 2H,  $CH_2$ ).

#### 6,13,13a,14-Tetrahydro-13a-hydroxy-6-methyl-isochino[2,3-c][2,3]benzodiazepin-5,8-dion (**20b**)

Darstellung analog **20a** aus 0.56 g (2 mmol) **5** und 0.12 g (2.6 mmol) **14b**. Nach 2 d wird die Lösung eingengt und sc (Kieselgel, Toluol/Essigester 25 + 75) getrennt. 1. Fraktion: 0.15 g Edukt, 2. Fraktion: 0.12 g (39 %) **20b**. Farblose Nadeln (DMSO/ $H_2O$ ), Schmp. 215–216°. –  $C_{18}H_{16}N_2O_3$  (308.3) Ber. C 70.1 H 5.23 N 9.1 Gef. C 69.6 H 5.08 N 8.9 Mol.-Masse 308 (ms). – IR (KBr): 3300–3200 (OH), 1665–1650  $cm^{-1}$ . –  $^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  (ppm) = 7.80 (s, 1H), 7.63–7.31 (m, 7H), 7.01 (s, 1H, OH/D-Austausch), 3.35 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.39 und 3.11 (AB-System, J = 14 Hz, 14- $CH_2$ ), 3.16 (s, 2H,  $CH_2$ ).

#### 6H,14H-Isochino[2,3-c][2,3]benzodiazepin-5,8-dion (**16a**)

A. Aus 0.59 g (2 mmol) **15a** bzw. **17** durch Erhitzen in EtOH unter Zusatz von 5 Tropfen konz. HCl. Nach wenigen min bildete sich ein Nieder-

schlag. Farblose Nadeln (DMF/H<sub>2</sub>O), Schmp. 303–305°, Ausb. 0.5 g (90 %).

B. 0.15 g (0.5 mmol) **20a** wurden in 70 ml Toluol unter Zusatz von 50 mg TosOH 3 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand abgesaugt, mit MeOH gewaschen und umkristallisiert. Ausb. 0.1 g (73 %). C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (276.3) Ber. C 73.9 H 4.38 N 10.1 Gef. C 73.8 H 4.15 N 10.1 Mol.-Masse 276 (ms). – IR (KBr): 3200, 1670, 1648 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 10.9 (s, 1H, NH/D-Austausch), 8.18 (d, 1H), 7.79–7.58 (m, 7H), 6.81 (s, 1H, H-13), 4.57 und 3.92 (AB-System, J = 14 Hz, CH<sub>2</sub>).

#### 6-Methyl-6H,14H-isochinol[2,3-c][2,3]benzodiazepin-5,8-dion (**16b**)

A. 0.3 g (1 mmol) **15b** wurden 5 min in Acetanhydrid erhitzt. Farblose Nadeln. Schmp. 224°, Ausb. 0.17 g (59 %).

B. 0.55 g (2 mmol) **16a** wurden in 5proz. NaOH erhitzt. Nach Erkalten wurde abgesaugt und der Rückstand in DMF mit 3 ml CH<sub>3</sub>I 4 h bei Raumtemp. gerührt. Einengen i. Vak. lieferte ein Öl, das in Chloroform gelöst wurde. Nach Ausschütteln mit 2proz. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung wurde die org. Phase eingengt und der Rückstand aus Aceton/Petrolether umkristallisiert. Ausb. 0.55 g (90 %). C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (290.3) Ber. C 74.4 H 4.82 N 9.6 Gef. C 74.3 H 4.65 N 9.4 Mol.-Masse 290 (ms). – IR (KBr): 1670, 1650, 1630 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 8.14 (d, 1H), 7.76–7.37 (m, 7H), 6.76 (s, 1H, H-13), 4.33 und 3.94 (AB-System, J = 13.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### 6-Acetyl-6H,14H-isochinol[2,3-c][2,3]benzodiazepin-5,8-dion (**16c**)

0.59 g (2 mmol) **17** wurden durch Erhitzen in Acetanhydrid gelöst. Beim Erkalten kristallisierte **16c** in farblosen Nadeln aus Schmp. 238° (Zers.), Ausb. 0.45 g (71 %). C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (318.3) Ber. C 71.7 H 4.43 N 8.8 Gef. C 71.5 H 4.23 N 8.7 Mol.-Masse 318 (ms). – IR (KBr): 1720, 1700, 1672, 1635 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.43 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.82–7.34 (m, 6H), 6.54 (s, 1H, H-13), 4.32 und 3.73 (AB-System, J = 14 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### 2,3-Dihydro-2,3-dimethylspiro[4H-2,3-benzodiazepin-4,3'-3'H-2-benzopyran]-1(5H),1'(4'H)-dion (**21**)

Eine Lösung aus 0.6 g (2 mmol) **4** und 2.4 mmol **14c** (hergestellt aus dem Hydrochlorid und NaOCH<sub>3</sub> in EtOH) in 50 ml MeOH wurde 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit 5proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde abgetrennt, getrocknet und sc (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/Aceton 85+15) getrennt. Die 1. Fraktion lieferte nach Einengen i. Vak. aus Dioxan/Petrolether farblose Spieße. Schmp. 172°, Ausb. 0.45 g (70 %).

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (322.3) Ber. C 70.8 H 5.63 N 8.7 Gef. C 70.7 H 5.53 N 8.7. – MS (160°): m/z = 322 (100 %, M<sup>+</sup>), 293 (9), 262 (48), 246 (28), 235 (45), 219 (70), 207 (80). – IR (KBr): 1700, 1643 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.17 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.49–7.24 (m, 4H), 6.95 (m, 1H), 3.44 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 3.33 und 2.94 (AB-System, J = 14 Hz, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 3.38 und 2.98 (AB-System, J = 16.4 Hz, 2H, 4'-CH<sub>2</sub>), 2.68 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>).

#### 2-(2,3-Dihydro-2,3-dimethyl-1-oxo-1H-2,3-benzodiazepin-4-ylmethyl)-benzoesäuremethylester (**22**)

Lösungen von 0.32 g (1 mmol) **21** und 30 mg Na in je 10 ml MeOH wurden vereint und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand in 10 ml DMF aufgenommen, mit 2 ml CH<sub>3</sub>I versetzt und 4 h bei Raumtemp. gerührt. Aufarbeitung wie bei **16b** (Methode B) beschrieben. Farblose Nadeln (MeOH/Wasser). Schmp. 165°, Ausb. 0.2 g (60 %). C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (336.4) Ber. C 74.1 H 5.99 N 8.3 Gef. C 71.2 H 5.98 N 8.2 Mol.-Masse 336 (ms). – IR (KBr): 1720, 1625 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 7.87 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.58–7.32 (4H), 7.13 (d, 1H); 5.99 (s, 1H, H-5), 4.06 und 3.98 (AB-System, J = 15.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.78 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.69 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>).

## Literatur

- 1 J. Dusemund, Arch. Pharm. (Weinheim), **310**, 846 (1977); **315**, 925 (1982); **316**, 110 (1983).
- 2 J. Aknin und D. Molho, Bull. Soc. Chim. Fr. **1965**, 3025.
- 3 J. Knabe und K. Schaller, Arch. Pharm. (Weinheim) **300**, 62 (1967).
- 4 K. Nagarajan und P. M. Pillai, Indian J. Chem. **5**, 173, (1967).
- 5 S. D. Jolad und C. Steelnik, Indian J. Chem. **6**, 678 (1968).
- 6 D. Muceniece und V. Oskaja, Uch. Zap. Latv. Univ. **117**, 146 (1970); C. A. **77**, 34253 q (1972).
- 7 Chemistry and biology of hydroxamic acids, Ed. H. Kehl, Karger-Verlag, Basel, New York 1982.
- 8 J. Körösi, T. Lang, P. Sohár, A. Neszmélyi, G. Horváth und G. Zólyomi, Chem. Ber. **117**, 1476 (1984) und dort zitierte Lit.
- 9 W. Flammang und C. G. Wermuth, Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther. **12**, 121 (1977).
- 10 D. W. Hughes, H. L. Holland und D. B. MacLean, Can. J. Chem. **54**, 2252 (1976).
- 11 Untersuchungen zur Klärung des Reaktionsablaufs der thermischen Reaktion **13** → **12** sind geplant.

[Ph 346]