Synthese [*b*]-kondensierter Azepindione durch Dealkoxycarbonylierung

Conrad Kunick

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 23. August 1990

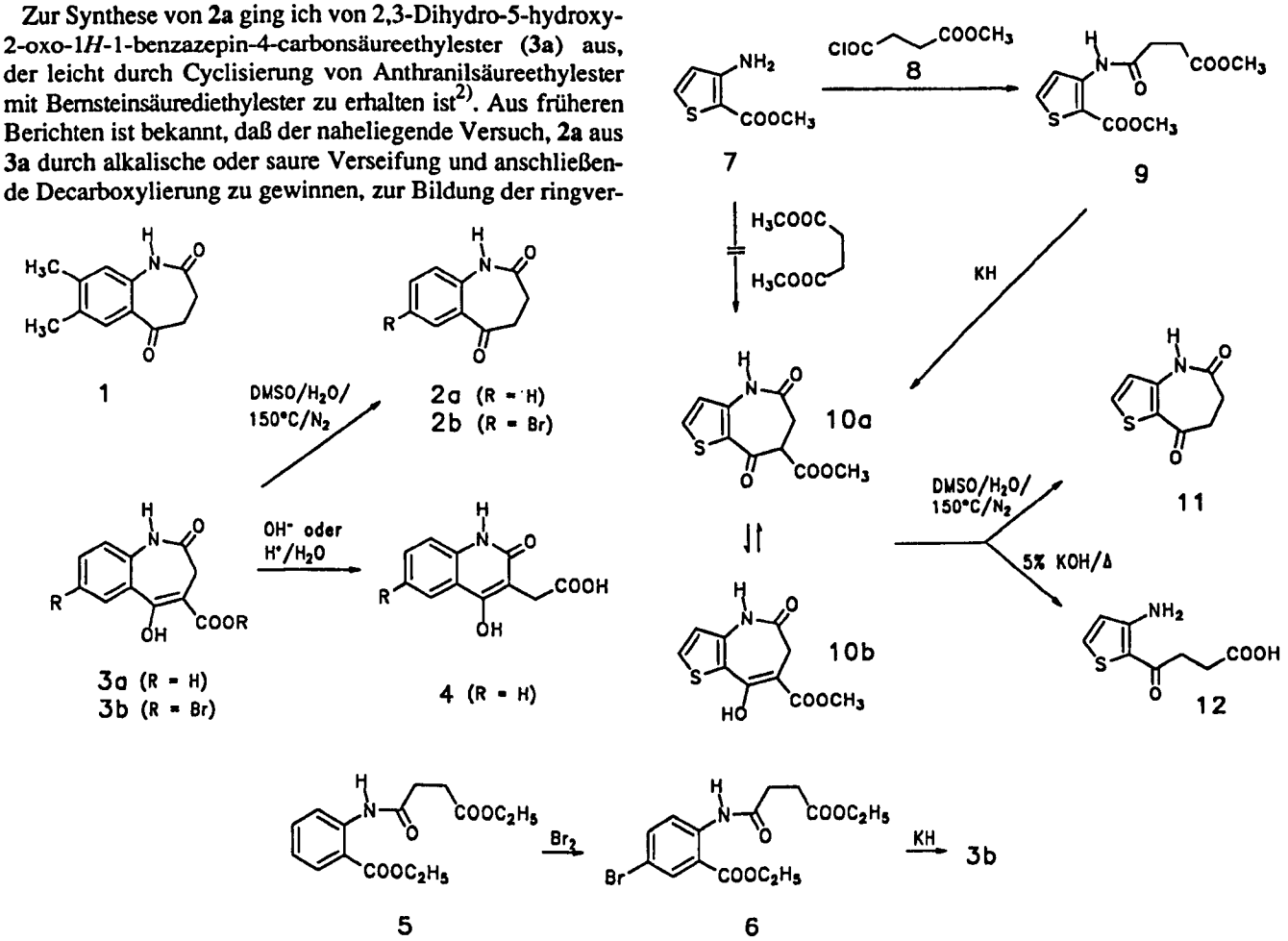
Die 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-1-benzazepindione **2** und 5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-thieno[3,2-*b*]azepin-5,8-dion (**11**) werden durch Dealkoxycarbonylierung in wasserhaltigem Dimethylsulfoxid aus den kondensierten Azepincarbonsäureestern **3** bzw. **10** gewonnen. **3b** und **10** werden ausgehend von den Diestern **6** bzw. **9** durch *Dieckmann*-Reaktion mit KH in DMF/Toluen dargestellt.

Synthesis of [*b*]-Fused Azepinediones by Dealkoxycarbonylation

The 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1-benzazepinediones **2** and 5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-thieno[3,2-*b*]azepine-5,8-dione (**11**) are obtained by dealkoxycarbonylation in wet dimethylsulfoxide from fused azepinecarboxylic esters **3** and **10**, respectively. **3b** and **10** are prepared by *Dieckmann* reaction with KH in DMF/toluene from diesters **6** and **9**, respectively.

Die 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-1-benzazepindione **2** und deren heterocyclische Analoga sind als Derivate der antitumorwirksamen Verbindung **1**[1] von Interesse. Hier wird über einen neuen Weg zur Synthese dieser Verbindungen berichtet, dessen Vorteil in der leichten Zugänglichkeit der Ausgangsverbindungen liegt. Als Edukte dienen dabei Enole von [*b*]-kondensierten 2,3,4,5-Tetrahydro-2,5-dioxo-1*H*-azepin-4-carbonsäureestern, die dealkoxycarbonyliert werden.

Zur Synthese von **2a** ging ich von 2,3-Dihydro-5-hydroxy-2-oxo-1*H*-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester (**3a**) aus, der leicht durch Cyclisierung von Anthranilsäureethylester mit Bernsteinsäurediethylester zu erhalten ist[2]. Aus früheren Berichten ist bekannt, daß der naheliegende Versuch, **2a** aus **3a** durch alkalische oder saure Verseifung und anschließende Decarboxylierung zu gewinnen, zur Bildung der ringverengten Verbindung **4** führt[2,3,4]. Unter neutralen Bedingungen ließ sich die Reaktion dagegen in der gewünschten Weise als Dealkoxycarbonylierung durchführen. Dabei erwies sich Erhitzen von **3a** in wasserhaltigem DMSO[5] auf 150°C unter N_2 als geeignete Methode. Bei höheren Temp. entstanden schwer abtrennbare Verunreinigungen, unterhalb von 130°C verlief die Reaktion nur schleppend.



 ©VCH Verlagsgesellschaft mbH, W-6940 Weinheim, 1991 0365-6233/91/0909-0579 $ 3.50 + .25/0

Der zur Darstellung der bromierten Verbindung **2b** benötigte Ester **3b** wurde auf folgendem Weg gewonnen: Reaktion des Diesters **5**[6] mit Brom in Essigsäure führte selektiv zu der in 5-Position monobromierten Verbindung **6** (^{1}H-NMR-Spektrum). Anschließende *Dieckmann*-Kondensation mit KH in Toluen/DMF gab den Ringschluß zum Azepinderivat **3b**, das unter den oben beschriebenen Bedingungen dealkoxycarbonyliert wurde.

Auf analogem Weg konnte 5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-thieno[3,2-*b*]azepin-5,8-dion (**11**) synthetisiert werden. Da der cyclische β-Oxoester **10** nicht durch Ringschlußreaktion von 3-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester (**7**) mit Bernsteinsäuredimethylester erhalten werden konnte, wurde **7** zunächst mit Bernsteinsäuremethylesterchlorid (**8**) acyliert. Der so erhaltene Diester **9** wurde durch *Dieckmann*-Kondensation in den β-Oxoester **10** umgewandelt, wobei mit NaH als Kondensationsmittel eine geringe Ausbeute resultierte, die sich durch Verwendung von KH in DMF/Toluen jedoch auf 59% steigern ließ. Im Gegensatz zu den vollständig enolisierten β-Oxoestern **3** liegt **10** gelöst in DMSO nach dem ^{1}H-NMR-Spektrum zu 60% in der Keto-Form **10a** vor. Dealkoxycarbonylierung von **10** unter den beschriebenen neutralen Bedingungen lieferte das Lactam **11**, während nach Erhitzen von **10** in 5proz. KOH als Ergebnis einer Lactam- und Esterhydrolyse und Decarboxylierung die ringgeöffnete Carbonsäure **12** isoliert wurde.

Herrn Prof. Dr. *P. Nickel* danke ich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit, sowie Frau *M. Schneider* für die Aufnahme der NMR-Spektren und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die finanzielle Förderung.

Experimenteller Teil

Schmp.: Mettler FP 61.- IR (KBr): Perkin-Elmer IR-Spectrophotometer 1420.- NMR: Varian XL 300 (^{1}H-NMR: 300 MHz, ^{13}C-NMR: 75 MHz), Lösungsmittelsignal als int. Standard.- E.I.-MS: Kratos MS 50, 70 eV/ 300 µA, Quellentemp. 180°C.- Elementaranalysen: Heraeus CHN-O-Rapid.

2,3,4,5-Tetrahydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion(**2a**)

494 mg (2 mmol) **3a**[2] werden mit 0.07 ml (3.9 mmol) Wasser in 10 ml DMSO unter Rühren unter N_2 auf 150°C erhitzt. Nach 1 h wird in 50 ml Wasser gegossen und 10 mal mit je 10 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Umkristallisation des Rückstandes aus Ethanol gibt farblose Kristalle. Ausb. 85%, Schmp. 187-188°C (EtOH) (Lit.[7]: 187-188°C).- $C_{10}H_9NO_2$ (175.2).- IR: 3220 (NH), 1660 cm^{-1} (C=O).- ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 10.05 (bs; 1H, NH), 7.81 (dd; 1H, J = 1.5/8 Hz, H aromat.), 7.53 (ddd; 1H, J = 1.5/7/8 Hz, H aromat.), 7.19-7.13 (m; 2H aromat.), 2.63-2.93 (m, AA'BB'; 4H, CH_2CH_2).- ^{13}C-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 198.5 (C-5), 173.3 (C-2), 139.1, 133.9, 130.1, 126.7, 123.2, 121.5 (C aromat.), 38.2 (C-4), 29.2 (C-3).- E.I.-MS: m/z (%) = 175 (93%, M^+), 147 (22), 146 (42), 121 (12), 120 (100), 119 (22), 92 (62), 91 (11).

5-Brom-2[(4-ethoxy-1,4-dioxobutyl)amino]benzoesäureethylester(**6**)

Zu einer Lösung von 3.81 g (13 mmol) **5**[6] und 2.46 g (30 mmol) Natriumacetat in 15 ml Eisessig wird unter Rühren und Kühlen eine Lösung von 3.2 g (20 mmol) Brom in 5 ml Eisessig getropft. Nach 4 d bei Raumtemp. wird 10proz. $NaHSO_3$-Lösung bis zum Verschwinden der Gelbfärbung zugesetzt und anschließend in 250 ml Wasser gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle. Ausb. 87%, Schmp. 87-88°C (EtOH).- $C_{15}H_{18}BrNO_5$ (372.2) Ber. C 48.4 H 4.87 N 3.8 Gef. C 48.2 H 4.90 N 3.9.- IR (KBr): 3230 (NH); 1730; 1700; 1680 cm^{-1} (C=O).- ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 10.53 (bs; 1H, NH), 8.16 (d; 1H, J = 9 Hz, C-3-H), 7.97 (d; 1H, J = 2.5 Hz, C-6-H), 7.76 (dd; 1H, J = 2.5/9 Hz, C-4-H), 4.32 (q; 2H, J = 7 Hz, CH_2-CH_3), 4.05 (q; 2H, J = 7 Hz, CH_2-CH_3), 2.70-2.55 (m, AA'BB'; CH_2-CH_2), 1.33 (t; 3H, J = 7 Hz, CH_3), 1.17 (t; 3H, J = 7 Hz, CH_3).

7-Brom-2,3-dihydro-5-hydroxy-2-oxo-1H-1-benzazepin-4-carbonsäureethylester (**3b**)

Zu einer Suspension von 1.31 g (32.7 mmol) KH in 10 ml Toluen wird unter Rühren, Kühlung und N_2 eine Lösung von 2 g (5.4 mmol) **6** in 15 ml Toluen und 2 ml DMF getropft. Nach Beendigung der H_2-Entwicklung wird 3 h bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden vorsichtig 2.5 ml Eisessig und dann 20 ml Wasser zugetropft. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle. Ausb. 72%, Zers.-P. 243-245°C (EtOH).- $C_{13}H_{12}BrNO_4$ (326.1) Ber. C 47.9 H 3.71 N 4.3 Gef. C 47.6 H 3.83 N 4.3.- IR (KBr): 3200 (NH); 1670; 1615 cm^{-1} (C=O).- ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 12.41 (bs; 1H, OH), 10.40 (bs; 1H, NH), 7.86 (d; 1H, J = 2.5 Hz, C-6-H), 7.70 (dd; 1H, J = 2.5/8.5 Hz, C-8-H), 7.13 (d; 1H, J = 8.5 Hz, C-9-H), 4.30 (q; 2H, J = 7 Hz, CH_2-CH_3), 2.95 (s; 2H, C-3-H), 1.30 (t; 3H, J = 7 Hz, CH_3).

7-Brom-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion(**2b**)

400 mg (1.2 mmol) **3b** und 0.07 ml (3.9 mmol) Wasser werden in 4 ml DMSO unter N_2 2 h auf 150°C erhitzt. Anschließend wird in der Hitze Wasser bis zur bleibenden Trübung zugesetzt. Das nach dem Erkalten ausgefallene Produkt wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle. Ausb. 90%, Schmp. 218-219°C (EtOH).- $C_{10}H_8BrNO_2$ (254.1) Ber. C 47.3 H 3.17 N 5.5 Gef. C 47.2 H 2,98 N 5.4.- IR (KBr): 3200 (NH); 1660 cm^{-1} (C=O).- ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 10.15 (bs; 1H, NH), 7.87 (d; 1H, J = 2.5 Hz, C-6-H), 7.70 (dd; 1H, J = 2.5/8.5 Hz, C-8-H), 7.12 (d; 1H, J = 8.5 Hz, C-9-H), 2.94-2.65 (m, AA'XX'; 4H, CH_2-CH_2).- ^{13}C-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 197.1 (C-5), 173.1 (C-2), 138.5; 136.4, 132.1, 128.1, 123.9, 115.1 (C aromat.), 37.7 (C-4), 28.9 (C-3). E.I.-MS: m/z = 255 (79%, M^+), 253 (83, M^+), 227 (36), 226 (36), 225 (38), 224 (32), 201 (7), 200 (96), 199 (14), 198 (100), 197 (6), 172 (23), 170 (23).

3-[(4-Methoxy-1,4-dioxobutyl)amino]thiophen-2-carbonsäuremethylester (**9**)

2.0 g (20 mmol) $CaCO_3$ werden in einer Lösung von 1.57 g (10 mmol) **7** in 10 ml Toluen suspendiert. Zu dieser Suspension wird bei 0-5°C eine Lösung von 1.81 g (12 mmol) **8** in 30 ml Toluen getropft. Anschließend wird 1.5 h zum Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle. Ausb. 69%, Schmp. 91-92°C (MeOH).- $C_{11}H_{13}NO_5S$ (271.3) Ber. C 48.7 H 4.83 N 5.2 Gef. C 48.7 H 5.01 N 5.2.- IR (KBr): 3330 (NH); 1720; 1680 cm^{-1} (C=O).- ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 10.20 (bs; 1H, NH), 8.07 (d; 1H, J = 5.5 Hz, Thiophen-H), 7.43 (d; 1H, J = 5.5 Hz, Thiophen-H), 3.87 (s; 3H, CH_3), 3.69 (s; 3H, CH_3), 2.79-2.69 (m, AA'BB'; 4H, CH_2CH_2).

5,6,7,8-Tetrahydro-5,8-dioxo-4H-thieno[3,2-b]azepin-7-carbonsäuremethylester (**10a**) bzw.
5,6-Dihydro-8-hydroxy-5-oxo-4H-thieno[3,2-b]azepin-7-carbonsäuremethylester (**10b**)

Die Synthese erfolgt ausgehend von **9** analog der für die Darstellung von **3b** angegebenen Vorschrift. Nach Umkristallisation aus Methanol farblose Nadeln. Ausb. 59%, Zers.-P. 234-235°C.- $C_{10}H_9NO_4S$ (239.2) Ber. C 50.2 H 3.79 N 5.9 Gef. C 50.3 H 3.65 N 6.0.- IR (KBr): 3200 (NH); 1660 cm^{-1} (C=O).- ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 12.15 (bs; 0.4H, **10b**-OH),

10.81 (bs; 0.6H, **10a**-NH), 10.76 (bs; 0.4H, **10b**-NH), 7.94 (d; 0.6H, J = 5 Hz, **10a**-Thiophen-H), 7.86 (d; 0.4H, J = 5 Hz, **10b**-Thiophen-H), 6.87 (d; 1H, J = 5 Hz, **10a**- und **10b**-Thiophen-H), 4.11-4.06 ("dd", ABX; 0.6H, **10a**-C-7-H), 3.80 (s; 1.2 H, **10b**-CH_3), 3.65 (s; 1.8H, **10a**-CH_3), 3.08-2.92 (m, ABX überlagert s bei 3.03 ppm, 2H, **10a**- und **10b**-CH_2).

5,6,7,8-Tetrahydro-4H-thieno[3,2-b]azepin-5,8-dion (**11**)

Die Synthese erfolgt aus **10** analog der zur Darstellung von **2b** angegebenen Vorschrift. Nach Umkristallisieren aus Essigsäureethylester schwach gelbliche Kristalle. Ausb. 82%, Schmp. 208-209°C (Essigsäureethylester).- $C_8H_7NO_2S$ (181.2) Ber. C 53.0 H 3.89 N 7.7 Gef. C 53.1 H 3.89 N 7.8.- IR (KBr): 3220 (NH); 1670; 1640 cm^{-1} (C=O).- ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 10.70 (bs; 1H, NH), 7.89 (d; 1H, J = 5.2 Hz, Thiophen-H), 6.87 (d; 1H, J = 5.2 Hz, Thiophen-H), 2.82-2.69 (m, AA'BB'; 4H, CH_2-CH_2).- ^{13}C-NMR (D_6-DMSO; APT): δ (ppm) = 190.5 (C-8), 172.4 (C-5), 141.6 (C-3a), 134.7 (C-2), 123.5 (C-8a), 122.9 (C-3), 35.0 (C-7), 29.9 (C-6).- E.I.-MS: m/z = 181 (77%, M^+), 153 (13), 152 (20), 127 (8), 126 (100), 125 (9), 98 (9).

4-(3-Amino-2-thienyl)4-oxobutansäure (**12**)

479 mg (2 mmol) **10** werden 4 h in 10 ml 5proz. KOH zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit 8 ml 10proz. HCl versetzt, filtriert und das Filtrat sechsmal mit je 5 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Umkristallisieren des Rückstandes aus Essigsäureethylester/Petrolether (40-60°C) gibt blaßgelbe Nadeln. Ausb. 24%, Schmp. 123-124°C (EE/Petrolether).- $C_8H_9NO_3S$ (199.2) Ber. C 48.2 H 4.55 N 7.0 Gef. C 48.3 H 4.65 N 7.2.- IR (KBr): 3400; 3300 (NH); 1690; 1625 cm^{-1} (C=O).- ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 12.0 (bs; 1H, CO_2H), 7.56 (d; 1H, J = 5.5 Hz, Thiophen-H), 7.10 (bs; 2H, NH_2) 6.63 (d; 1H, J = 5.5 Hz, Thiophen-H), 2.85-2.47 (m, AA'XX'; 4H, CH_2-CH_2).- ^{13}C-NMR (D_6-DMSO, APT): δ (ppm) = 189.9 (C-4), 173.4 (C-1), 155.0 (C-3'), 132.2 (C-5'), 120.1 (C-4'), 108.3 (C-2'), 34.5 (C-3), 27.9 (C-2). E.I.-MS: m/z = 199 (48%, M^+), 181 (9), 154 (13), 126 (100), 98 (12).

Literatur

1 D.M. James und A.H. Rees, J. Med. Pharm. Chem. *5*, 1234 (1962).
2 H.B. MacPhillamy, R.L. Dziemian, R.A. Lucas und M.E. Kuehne, J. Am. Chem. Soc. *80*, 2172 (1958).
3 T.A. Geissman und A.K. Cho, J. Org. Chem. *24*, 41 (1959).
4 U. Hörlein und W. Geiger, Arch. Pharm. (Weinheim) *304*, 167 (1971).
5 A.P. Krapcho, J.F. Weimaster, J.M. Eldridge, E.G.E. Jahngen, Jr., A.J. Lovey und W.P. Stephens, J. Org. Chem. *43*, 138 (1978).
6 V. Balasubramaniyan und N.P. Argade, Indian J. Chem. Sect. B *27*, 906 (1988).
7 E.J. Moriconi und I.A. Maniscalco, J. Org. Chem. *37*, 208 (1972).

[Ph843]