

Chinazoline und 1,4-Benzodiazepine, 35. Mitt.[†]:

Darstellung und Umlagerungsreaktionen eines 3,1,4-Benzoxa- diazepines

Von

W. Metlesics*, G. Silverman und L. H. Sternbach

Aus der chemischen Forschungsabteilung der Hoffmann-La Roche Inc.,
Nutley 10 (N. J.), USA

(Eingegangen am 25. Februar 1967)

Das 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3,1,4-benzoxadiazepin wurde dargestellt und die Umlagerungsreaktionen dieser Verbindung wurden untersucht. Je nach den Reaktionsbedingungen wurden Indazol-, Benzoxazin- oder Chinazolinderivate erhalten.

7-Chloro-2-methylamino-5-phenyl-3,1,4-benzoxadiazepine was prepared and the rearrangement reactions of this compound were investigated. Depending on the reaction conditions, indazole, benzoxazine or quinazoline derivatives were obtained.

Die Chemie der 1,4-Benzodiazepine ist in den letzten Jahren intensiv in mehreren Laboratorien bearbeitet worden^{1, 2}. Das ist in der Tatsache begründet, daß sich einige Vertreter dieser Körperklasse als wirksame Psychopharmaka erwiesen.

Ursprünglich nahm man an, daß sich die Oxime acetylierter o-Aminobenzophenone (A) in Schwefelsäure zu 3,1,4-Benzoxadiazepinen (B)

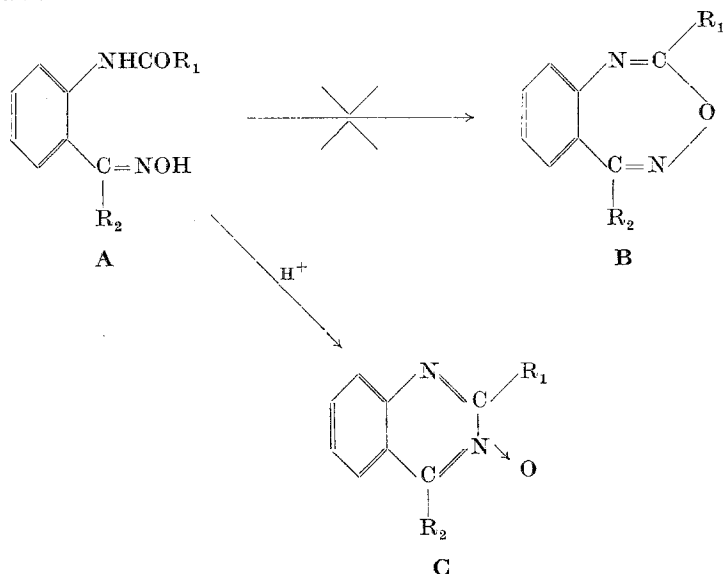
* Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. F. Wessely zum 70. Geburtstag gewidmet! Werner Metlesics.

† 34. Mitt.: A. Stempel, I. Douvan, E. Reeder und L. H. Sternbach, J. Org. Chem., im Druck.

¹ Übersichtsreferat: 1,4-Benzodiazepines, L. H. Sternbach, L. O. Randall und S. R. Gustafson in Psychopharmacological Agents, Vol. I, M. Gordon Ed., Academic Press, New York 1964, S. 137.

² S. J. Childress and M. I. Gluckman, J. Pharmac. Sci. **53**, 577 (1964).

kondensieren³. Genauere Untersuchungen führten zur Berichtigung der Struktur dieser Produkte, die als Chinazolin-N-oxide (C) erkannt wurden⁴.



Es war deshalb von Interesse, die Kondensationsreaktionen der oximierten Harnstoff- und Thioharnstoffderivate **2** und **5** zu untersuchen. Sowohl die *syn*- als auch die *anti*-Form des Oxims **1**⁵ ergab die Verbindung **2** in guter Ausbeute. Kochen in Alkohol lieferte dann, wie erwartet, das Chinazolin-N-oxid **3**, und nicht ein Benzthia- oder -oxadiazepin. Das Derivat **5** konnte auf dem Umweg über die Verbindung **4** erhalten werden und war nur unter energischen Bedingungen zu **3** zu kondensieren.

Bei der Verseifung mit wäßrigen Säuren gab **5** das aus dem 2-Amino-5-chlorbenzophenon und Methylisocyanat bereits früher erhaltene Chinazolinderivat **6**⁶.

Um dennoch ein 3,1,4-Benzoxadiazepin zu erhalten, wurde das Thioharnstoffoxim **2** mit Quecksilberoxid behandelt. Das hypothetische Carbodiimid konnte nicht gefaßt werden, jedoch erhielten wir eine kristal-

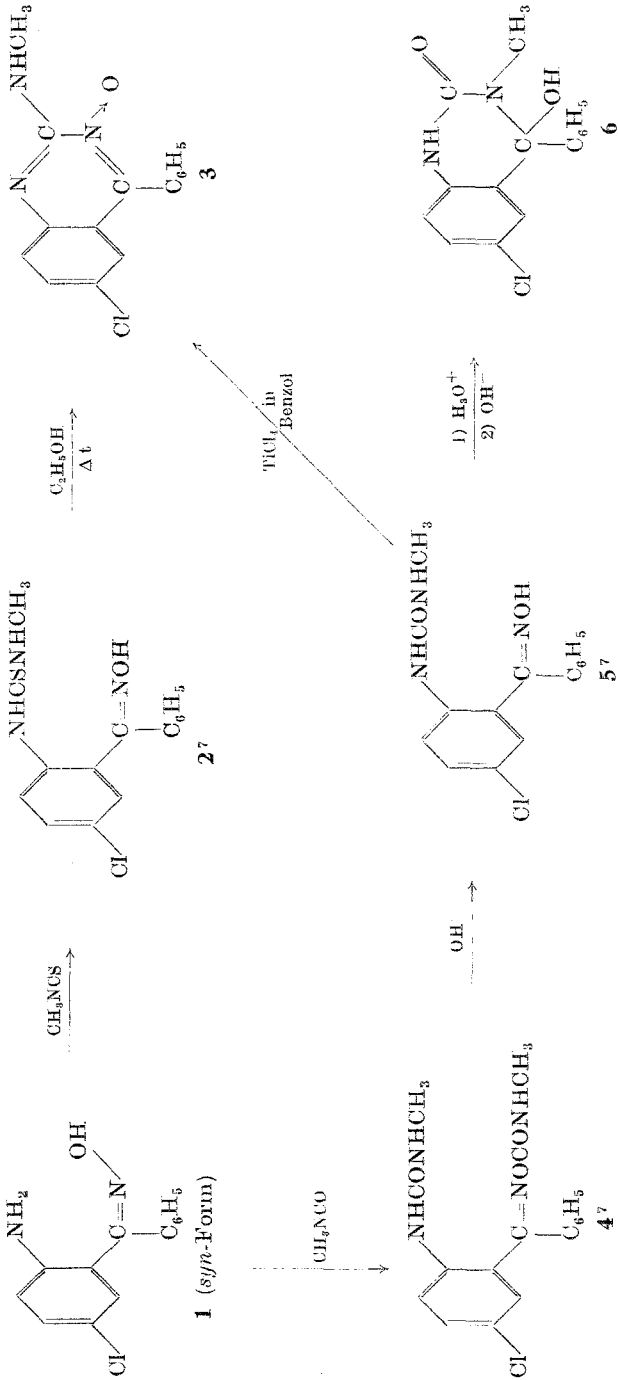
³ W. Ried und P. Stahlhofen, Chem. Ber. **87**, 1814 (1954) und frühere Arbeiten.

⁴ L. H. Sternbach, S. Kaiser und E. Reeder, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 475 (1960).

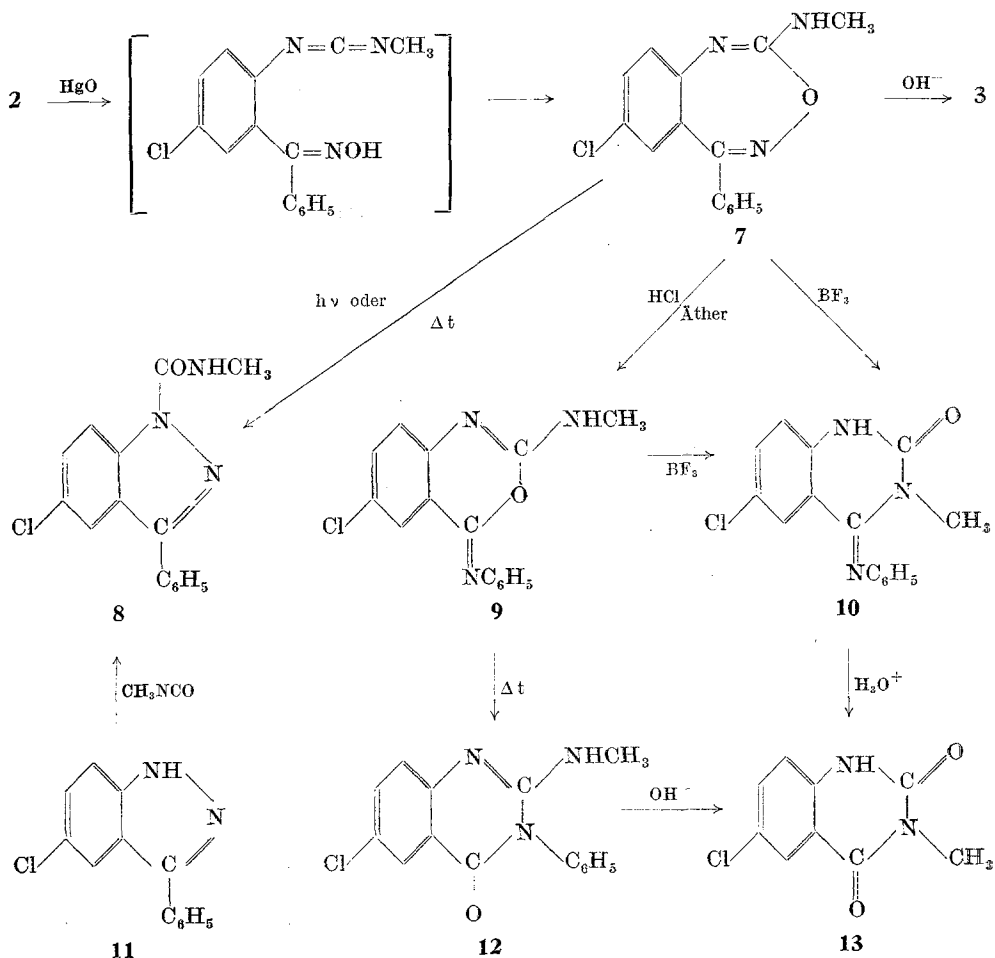
⁵ G. F. Field, W. J. Zally und L. H. Sternbach, J. Org. Chem. **30**, 3957 (1965).

⁶ W. Metlesics, G. Silverman, V. Toome und L. H. Sternbach, J. Org. Chem. **31**, 1007 (1966).

⁷ Die Stereochemie dieser Oxime ist unbestimmt.

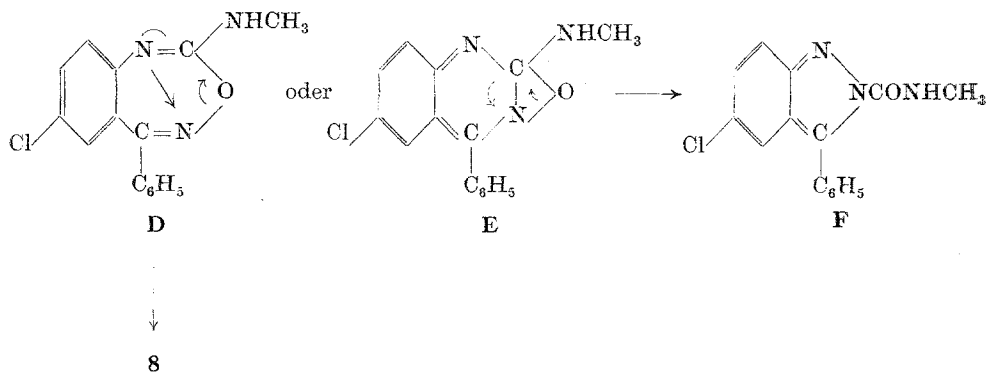


line Verbindung in 63% Ausbeute, der wir die Struktur 7 zuschreiben. Diese Reaktion ist ein weiteres Beispiel eines Ringschlusses durch Addition einer Hydroxylgruppe an eine im gleichen Molekül intermediär gebildete Carbodiimidgruppierung⁸. Die Verbindung 7 erwies sich als instabil und ergab je nach der Behandlungsweise vier verschiedene Umlagerungsprodukte.



Erhitzen in alkalisch alkoholischer Lösung lieferte das bereits zuvor erhaltene N-Oxid 3. Bei der Hochvakuum-Destillation oder im Sonnenlicht wurde das Indazolderivat 8 als Hauptprodukt erhalten. Für die Bildung eines Indazolderivatives kommen zwei Wege in Frage:

⁸ Vgl. G. Doleschall und K. Lempert, Mh. Chem. **95**, 950 (1964).



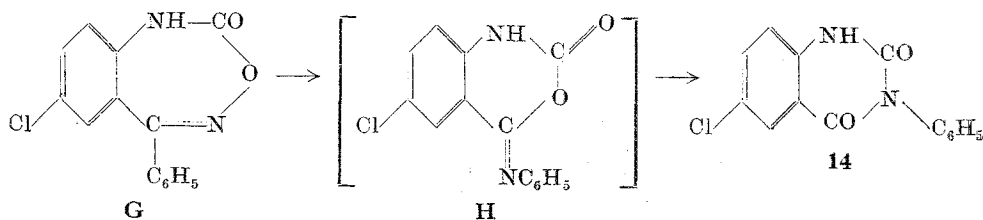
Schema D erklärt die Bildung des 1-substituierten Indazolderivates 8, während ein Reaktionsablauf, wie er im Schema E angedeutet ist, eine Verbindung der Struktur F liefern sollte. Die Reaktion von 11 mit Methylisocyanat gab neben der Hauptmenge (8) ein instabiles Zwischenprodukt, das nach Abtrennung durch Dünnschichtchromatographie physikalische Eigenschaften zeigte, die mit der Struktur F im Einklang standen. Diese Verbindung gab beim Stehen in Lösung das Ausgangsmaterial 11 und nicht das Umlagerungsprodukt 8. Da in der Reaktion $7 \rightarrow 8$ keine Spur von 11 gefunden wurde, erscheint der Weg $7 \rightarrow E \rightarrow F$ als unwahrscheinlich.

Nach Behandlung von 7 mit äther. Chlorwasserstoff gelang es, das 3,1-Benzoxazinderivat 9 in 87% Ausbeute als Produkt einer Beckmann-Umlagerung zu isolieren⁹. Beim Erhitzen stabilisierte sich 9 vermutlich über intermediäre Ringöffnung zu dem Chinazolinderivat 12.

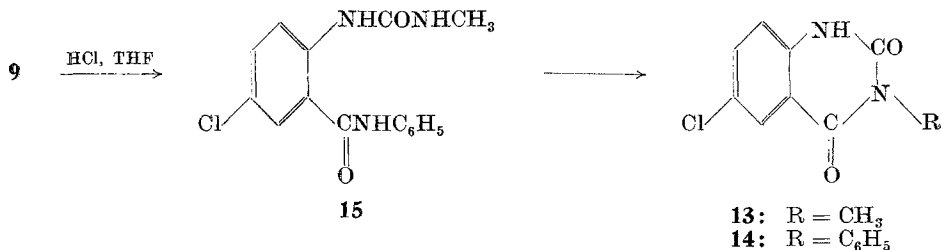
Ein weiteres Umlagerungsprodukt (10) konnte beim Behandeln von 7 mit Borfluorid-Ätherat in Benzol erhalten werden. In dieser Reaktion stellt 9 das Zwischenprodukt dar, da dieses gleichfalls mit Borfluorid aus 7 erhalten wurde und sich unter schärferen Bedingungen in das 2-China-

⁹ Eine Beckmann-Umlagerung des 3,1,4-Benzoxadiazepin-2-ons G wurde von T. S. Sulkowski und S. J. Childress beschrieben: J. Org. Chem. 27, 4424 (1962).

Struktur H wurde als hypothetisches Zwischenprodukt postuliert.



zolinderivat **10** umlagern ließ¹⁰. Bei der Verseifung von **10** entstand erwartungsgemäß das Chinazolindion **13**, welches in Analogie zu einer bekannten Methode¹¹ dargestellt werden konnte. Eine Verseifung von **12** zu demselben Chinazolindion **13** konnte durch Kochen mit methanolischer Kalilauge erreicht werden¹².



Bei vorsichtiger Verseifung von **9** mit Salzsäure wurde der Oxazinring geöffnet und das Harnstoffderivat **15** gebildet, das auch aus dem entsprechenden Chloranthranilsäureanilid und Methylisocyanat erhalten werden konnte. Diese Verbindung ging beim Erhitzen in der Nähe des Schmelzpunktes in das 6-Chlor-3-phenylchinazolin-2,4-(1*H*, 3*H*)dion **14**⁹ über. Beim Erhitzen von **15** mit Natriumhydrid in Dimethylformamid hingegen wurde unter Verlust von Anilin das bereits zuvor erhaltene Methylderivat **13** isoliert. Diese Reaktionen können gleichzeitig als Strukturbeweis sowohl für **9** als auch für **13** gelten.

Für die Verbindungen **3**, **7**, **9** und **12** mußten auch die Strukturen der tautomeren exocyclischen Imine ($\text{—N}=\text{C}=\text{NCH}_3$) in Betracht gezogen werden. Die Kernresonanzspektren gaben aber in allen Fällen Signale, die mit der Gruppierung $\text{—N}=\text{C}=\text{NHCH}_3$ verträglich waren.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind korrigiert. Die Spektren wurden mit einem Beckman IR-9-(IR)-, einem Cary 14-(UV)- und einem Varian A-60-(NMR)-Spektrophotometer bei 25° aufgenommen. Die Identität von Verbindungen wurde durch Vergleich der Spektren und Mischschmelzpunkte festgestellt.

¹⁰ Zur Umlagerung von 2-Amino-3,1-benzoxazinonen zu 2-Chinazolinonen siehe G. Doleschall und K. Lempert, Mh. Chem. **95**, 1068 (1964), und M. Kurihara und N. Yoda, Tetrahedron Letters **1965**, 2597.

¹¹ J. C. Sheehan und G. D. Daves, J. Org. Chem. **29**, 3599 (1964).

¹² Die Hydrolyse eines substituierten 2-Amino-4-chinazolinones ist bereits von E. C. Taylor und R. V. Ravindranathan, J. Org. Chem. **27**, 2622 (1962), beschrieben worden.

1-[4-Chlor-2-(α -hydroximinobenzyl)phenyl]-3-methylthioharnstoff (2)

Eine Lösung von 48 g (0,194 Mol) **1** (*syn*-Form)^{4, 5} und 16 g (0,22 Mol) Methylisothiocyanat in 200 ml Äthanol wurde 16 Stdn. bei 25° gerührt. Die abgetrennten Kristalle wurden abfiltriert und das Filtrat wurde eingeeengt. Der kristalline Rückstand wurde mit Äther gewaschen und mit der bereits erhaltenen Fraktion vereinigt. Umkristallisieren aus Aceton—Petroläther (*PÄ*) gab 45,9 g (72% d. Th.) weiße Nadelchen. Schmp. 170—171° (Zers.). UV (Propanol-2): $\lambda_{\max} = 239 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 27\,200$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{OS}$. Ber. C 56,33, H 4,41, S 10,03.

Gef. C 56,63, H 4,66, S 9,90.

6-Chlor-2-methylamino-4-phenylchinazolin-3-oxid (3)

a) Aus **1**: Eine Lösung von 12,3 g (0,05 Mol) **1** und 8,0 g (0,11 Mol) Methylisothiocyanat in 50 ml Äthanol wurde 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus einem Gemisch von Methylenchlorid und Äther umkristallisiert. Ausb. 4,4 g (31% d. Th.). Gelbe Nadeln, Schmp. 236—238°. UV (Propanol-2): $\lambda_{\max}$ ($\epsilon_{\max}$): 233 m μ (29500); 261 m μ (39500); 317 m μ (7000); 388 m μ (6500); 405 m μ (6800). IR (CHCl_3): 1640 cm^{-1} (C=N). NMR ($\text{DMSO}-d_6$)¹³ $\delta = 3,13$ (Dublett $J = 5 \text{ Hz}$), (NH—CH₃).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$. Ber. C 63,05, H 4,23, N 14,70.

Gef. C 63,38, H 4,22, N 14,34.

b) Aus **2**: 0,5 g **2** in 10 ml Äthanol wurde 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich 0,2 g **3**, Schmp. 232—234°, ab.

c) Aus **5**: Eine Lösung von 3 g **5** und 4,5 ml Titanatetrachlorid in 250 ml Benzol wurde 16 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid—Äther gelbe Nadeln, Schmp. 232 bis 234°.

d) Aus **7**: 1 g **7** in 25 ml Methanol und 5 ml 2*N*-wäßr. NaOH wurden 16 Stdn. zum Sieden erhitzt. Beim Kühlen wurden 0,83 g **3** erhalten. Schmp. 234—236°.

Methylcarbamat des 1-[4-Chlor-2-(α -hydroximinobenzyl)phenyl]-3-methyl-harnstoffs (4)

25 g **1** (0,1 Mol) und 25 ml Methylisocyanat in 250 ml Benzol wurden 1 Min. gerührt und zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt, mit Äther verdünnt und gab weiße Nadeln. Umkristallisieren aus Methanol gab 26,2 g (72% d. Th.). Zers. 207—209°. UV (Propanol-2): $\lambda_{\max}$ 248 m μ , $\epsilon = 30\,600$, IR (KBr): 1740 cm^{-1} , 1690 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3$. Ber. C 56,59, H 4,75, N 15,53.

Gef. C 56,90, H 4,99, N 15,74.

1-[4-Chlor-2-(α -hydroximinobenzyl)phenyl]-3-methylharnstoff (5)

29 g (0,08 Mol) **4** in 500 ml Methanol und 50 ml 2*n*-wäßr. NaOH wurden 16 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde eingeeengt und mit verd. HCl neutralisiert. Der Niederschlag wurde aus CH_2Cl_2 —Äther—*PÄ* umkristal-

¹³ Aufgenommen mit einem Varian HA-100 Spektrometer bei 100°.

lisiert und gab 17,4 g (71% d. Th.) weiße Nadeln. Zers. 205—207°. UV (Propanol-2): $\lambda_{\max}$ 247 m μ , ϵ = 28 400. IR (KBr) = 1670 cm⁻¹ (CO).

C₁₅H₁₄ClN₃O₂. Ber. C 59,31, H 4,65, N 13,83.
Gef. C 59,27, H 4,75, N 13,75.

Verseifung von **5** (0,5 g) mit 10 ml 2*n*-HCl gab **6** (nach Neutralisierung), identisch mit einer authent. Probe⁶.

7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3,1,4-benzoxadiazepin (7)

Eine Lösung von 93,7 g (0,29 Mol) **2** in 1500 ml Aceton wurde mit 180 g (0,83 Mol) gelbem HgO 16 Stdn. bei 25° gerührt. Der Kolben war durch eine Aluminiumfolie vom Sonnenlicht geschützt. Die Lösung wurde abfiltriert, mit Aktivkohle behandelt und eingengt. Zugabe von Äther und *P* $\bar{A}$ ergab eine kristalline Fällung, die nach Umkristallisieren aus CH₂Cl₂—*P* $\bar{A}$ 53 g (63% d. Th.) schwach gelbe Prismen lieferte. Schmp. 148—150°. UV (Propanol-2): $\lambda_{\max}$ ($\epsilon_{\max}$) = 229 m μ (30 000), 239 m μ (29 700), 320 m μ (3050), 356 m μ (2250); IR (CHCl₃): 1645 cm⁻¹ (C=N). NMR (DMSO-d₆) δ = 2,85 (Dublett *J* = 5 Hz) (NH—CH₃).

C₁₅H₁₂ClN₃O. Ber. C 63,05, H 4,23, N 14,71.
Gef. C 63,10, H 4,07, N 14,96.

5-Chlor-N-methyl-3-phenyl-1-indazolcarboxamid (8)

a) Aus **7**: 0,5 g **7** in 100 ml Propanol-2 wurde mehrere Stdn. dem Sonnenlicht ausgesetzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde ein kristalliner Rückstand erhalten, der beim Umkristallisieren aus CH₂Cl₂—Äther 0,3 g weiße Prismen gab. Schmp. 159—161°. UV (Propanol-2): $\lambda_{\max}$ ($\epsilon_{\max}$) = 228 m μ (42 000), 316 m μ (12 000); IR (CHCl₃): 1720 cm⁻¹ (CO).

C₁₅H₁₂ClN₃O. Ber. C 63,05, H 4,23, O 5,60.
Gef. C 63,45, H 4,09, O 5,97.

Dieselbe Verbindung wurde auch durch Destillation von **7** bei 0,2 Torr im Kugelrohr (Badtemp. 160—180°) erhalten.

b) Aus **11**: 1,0 g **11**¹⁴ und 3 ml Methylisocyanat wurden in 12 ml Benzol 16 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Äther—*P* $\bar{A}$ umkristallisiert. Schmp. 159—161°. Ausb. 1,1 g (88% d. Th.).

*6-Chlor-2-methylamino-4-phenylimino-4*H*-3,1-benzoxazin (9)*

400 ml einer 1,9*n*-äther. HCl-Lösung (0,76 Mol) wurden zu einer Lösung von 25,5 g (0,089 Mol) **7** gegeben. Nach Zugabe von 50 ml kam die Lösung zum Sieden, wurde gekühlt und der Rest der Säure zugegossen. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und mit einem Gemisch von 400 ml CHCl₃ und 250 ml 2*n*-wäßr. NaOH geschüttelt. Die org. Phase wurde aufgearbeitet und gab schwach gelbe Prismen. Schmp. 175—176° (aus CH₂Cl₂—Äther), Ausb. 22,2 g (87% d. Th.). UV (Propanol-2): $\lambda_{\max}$ ($\epsilon_{\max}$): 244 m μ (41 000), 279 m μ (27 000), 361 m μ (10 000) $\lambda_{\text{infl.}}$ = 251 m μ , ϵ = 38 000, IR (CHCl₃) = 1680 cm⁻¹,

¹⁴ K. Dziewonski und L. Sternbach, Bull. intern. acad. Polon. A. 333 (1935); Chem. Abstr. **30**, 2972⁴ (1936).

1635 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$), NMR (DMSO- d_6): $\delta = 2,77$ (Doublett, $J = 5$ Hz), ($\text{NH}-\text{CH}_3$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$. Ber. C 63,05, H 4,23, N 14,70.

Gef. C 63,23, H 4,21, N 14,45.

Dieselbe Verbindung wurde aus **7** (1,0 g) mit Borfluorid-Ätherat (1,7 g) nach 16 Stdn. Stehen bei 25° in Benzol erhalten.

6-Chlor-3,4-dihydro-3-methyl-4-phenylimino-2(1H)-chinazolinon (10)

a) Aus **7**: 1,0 g **7** und 1,7 g Borfluorid-Ätherat in 25 ml Benzol wurden 16 Stdn. zum Sieden erhitzt. Kühlen und Waschen mit NaHCO_3 -Lösung gab gelbe Nadeln. Schmp. 280—282° (aus Äthanol). Ausb. 0,6 g. UV (Propanol-2): λ_{max} (ϵ_{max}) = 218 $\text{m}\mu$ (40 000), 240 $\text{m}\mu$ (19 000), 331 $\text{m}\mu$ (6 500). IR (KBr) = 1695 cm^{-1} (CO), 1630 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$. Ber. C 63,05, H 4,23, N 14,70.

Gef. C 63,25, H 4,33, N 14,10.

b) Aus **9**: 4,0 g **9** und 6,8 g Borfluorid-Ätherat wurden in 125 ml Benzol 16 Stdn. zum Sieden erhitzt. Kühlen und Waschen mit NaHCO_3 -Lösung gab **10**. Schmp. 280—282° (aus Äthanol). Ausb. 2,5 g.

6-Chlor-2-methylamino-3-phenyl-4(3H)-chinazolinon (12)

19 g **9** wurden bei einer Badtemp. von 225—240° 1 Min. geschmolzen. Kühlen und Umkristallisieren gab 15 g weiße Blättchen. Schmp. 225—228°. UV (Propanol-2) λ_{max} (ϵ_{max}): 228 $\text{m}\mu$, (38 000), 275 $\text{m}\mu$ (24 000), 346 $\text{m}\mu$ (4 000), $\lambda_{\text{infl.}}$: 282 $\text{m}\mu$, ϵ 23 000. IR (CHCl_3): 1680 cm^{-1} (CO). NMR (DMSO- d_6): $\delta = 2,80$ (Dublett $J = 5$ Hz). $\text{NH}-\text{CH}_3$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$. Ber. C 63,05, H 4,23, N 14,70.

Gef. C 63,23, H 4,21, N 14,45.

6-Chlor-3-methyl-2,4-(1H, 3H)-chinazolidion (13)

a) Aus **10**: 0,2 g **10** in 2 ml 20proz. HCl wurden 1½ Stdn. zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert. Weiße Prismen. Schmp. 271—273° (Methanol). Ausb. 0,15 g. UV (Propanol-2): λ_{max} (ϵ_{max}): 221 $\text{m}\mu$ (53 000), 246 $\text{m}\mu$ (11 000), 323 $\text{m}\mu$ (3 600), $\lambda_{\text{infl.}}$ ($\epsilon_{\text{infl.}}$): 254 $\text{m}\mu$ (10 000), 334 $\text{m}\mu$ (3 000). IR (KBr) = 1730 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$. Ber. C 51,32, H 3,35, N 13,30.

Gef. C 51,42, H 3,36, N 12,89.

b) Aus **12**: 1 g **12** in 20 ml 20proz. wäsr. KOH und 6 ml Äthanol wurden 24 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde eingengt und filtriert. Ansäuern gab 0,40 g **13**. Schmp. 271—272° (Methanol).

c) Aus **15**: 3 g **15** und 1,9 g 50proz. NaH (Suspension in Mineralöl) wurden in 30 ml Dimethylformamid für 10 Min. auf 50—60° erhitzt. Die Lösung wurde auf Eis gegossen, mit Essigsäure neutralisiert und der entstehende Niederschlag abgesaugt. Schmp. 265—267° (Methanol). Ausb. 1,45 g.

5-Chlor-2-(3-methylureido)benzanilid (15)

a) Aus 2-Amino-5-chlorbenzanilid: 111 g 5-Chlorisatosäureanhydrid¹⁵ und 130 g Anilin wurden 1400 ml Wasser 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das 2-Amino-5-chlorbenzanilid abfiltriert und aus CH₂Cl₂—Äthanol umkristallisiert. Schmp. 153—155°. Ausb. 75 g (54% d. Th.).

C₁₃H₁₁ClN₂O. Ber. C 63,29, H 4,49. Gef. C 63,69, H 4,24.

25 g dieser Verbindung und 18,7 g Methylisocyanat in 100 ml Benzol wurden gerührt und 16 Stdn. zum Sieden erhitzt. Beim Kühlen und Verdünnen mit Äther wurden Kristalle erhalten. Schmp. 292—304° (Aceton). Ausb. 29,4 g (95% d. Th.). UV (Propanol-2) λ_{max} (ε_{max}): 223 mμ (27500), 259 mμ (24000), 312 mμ (7000). IR (KBr) = 1670 cm⁻¹, 1645 cm⁻¹ (CO).

C₁₅H₁₄ClN₃O₂. Ber. C 59,31, H 4,64, N 13,83.

Gef. C 58,85, H 4,71, N 14,23.

b) Aus **9**: 1 g **9** und 15 ml *n*-HCl in 25 ml Tetrahydrofuran wurden 16 Stdn. bei 25° gehalten. Neutralisieren und Extraktion gab 0,6 g **15**.

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Dr. *Al Steyermark* ausgeführt. Spektroskopische Daten und Interpretationen verdanken wir Frl. Dr. *F. Vane* und den Herren Dr. *V. Toome*, *S. Traiman* und Dr. *T. Williams*. Herrn Prof. *G. Büchi* danken wir für anregende Diskussionen.

¹⁵ Quelle und Nomenklatur siehe *A. Santilli* und *T. Osdene*, J. Org. Chem. **29**, 2717 (1964).