

## Über die Synthese des 2,3,4,8-Tetrahydro[1]benzoxepino[5,4,3-*ef*]- 1,4-benzodiazepin-3-ons

Ein neues heterocyclisches Ringsystem

Von

O. Hromatka, M. Knollmüller und M. Foroutan-Rad

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,  
Österreich

(Eingegangen am 7. Mai 1974)

*The Synthesis of 2,3,4,8-Tetrahydro[1]benzoxepino[5,4,3-*ef*]-  
[1,4]benzodiazepine-3-one*

10-Nitro-6,11-dihydro-dibenz[*b,e*]oxepine-11-one (**12**) was obtained both from 2-nitro-6-phenoxyethyl-benzoic acid (**8**) by dehydration and from 2-nitro-6-phenoxyethyl-benzoyl chloride (**10**) by Friedel—Crafts-reaction. **12** was reduced to the amino compound **15** which yielded 10-aminoacetyl-amino-6,11-dihydro-dibenz[*b,e*]oxepine-11-one (**19**) on reaction with chloroacetyl chloride and subsequent treatment with ammonia.

The cyclization of **19** yielded the title compound (**21**). The behaviour of the ketons **12** and **15** against  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  was investigated.

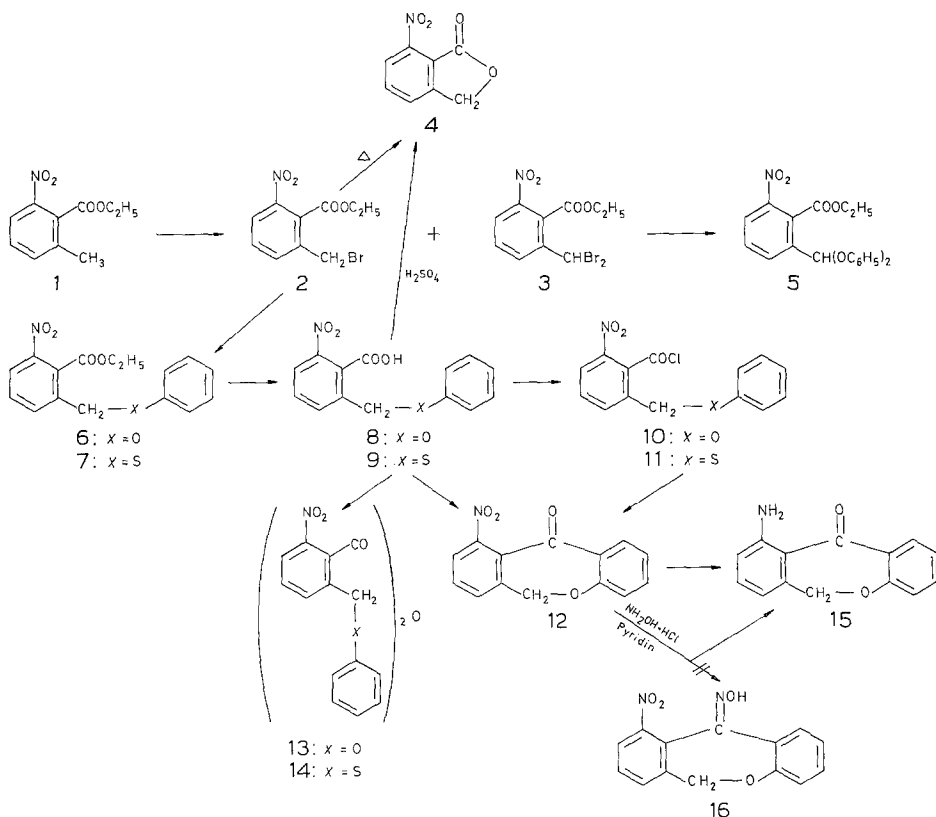
Beim Aufbau des [1]-Benzoxepino[5,4,3-*ef*]-1,4-benzodiazepin-Ringsystems wurde von 10-Amino-6,11-dihydrodibenz[*b,e*]oxepin-11-on (**15**) ausgegangen, das gemäß Reaktionsschema 1 synthetisiert wurde:

Bei der Bromierung von 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureäthylester (**1**), der nach Gabriel und Thieme<sup>1</sup> zugänglich ist, mit Brom im Mol-verhältnis 1 : 1,5 entstand ein Gemisch von **2** und **3**. Beim Versuch, die beiden Produkte destillativ zu trennen, wurde **2** in 7-Nitrophthalid (**4**) umgewandelt, dessen Struktur aus Mikroanalyse, Molgewicht und IR-Spektrum (starke, für Lactone charakteristische<sup>2</sup>  $\nu_{\text{C=O}}$ -Bande bei  $1770\text{ cm}^{-1}$ ) abgeleitet wurde. Außerdem ist dieses Verhalten von **2** analog dem von 2-Brommethylbenzoesäuremethylester und -äthylester, die bei vermindertem Druck ebenfalls nicht destillierbar sind, sondern in Phthalid übergehen<sup>3, 4</sup>. Bei Verwendung von Brom

im Molverhältnis 1 : 1 entstand nur wenig **3**, und **2** konnte in 46% Ausbeute erhalten werden.

Durch Umsetzen von **2** mit Na-Phenolat bzw. Thiophenolat wurden die Ester **6** bzw. **7** und durch anschließende Hydrolyse die Säuren **8** bzw. **9** erhalten, die mit Thionylchlorid in die Säurechloride (**10** bzw. **11**) übergeführt wurden.

### Reaktionsschema 1

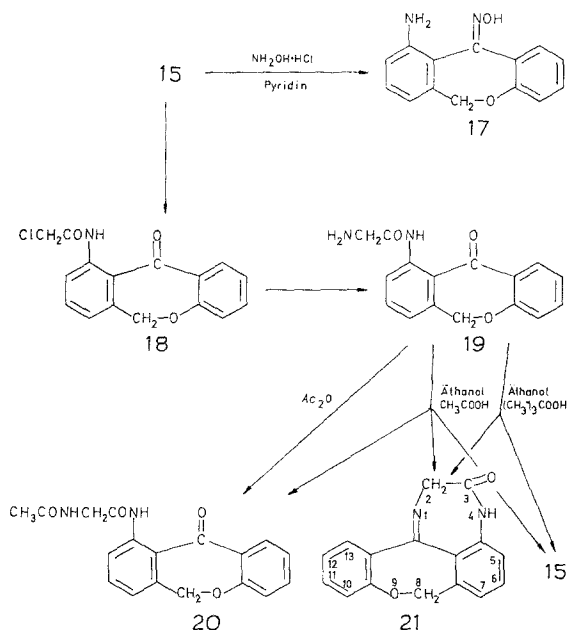


Cyclisierungen von o-Phenoxymethyl- bzw. o-Phenylthiomethylbenzoesäuren (mit anderen Substituenten als der Nitrogruppe) zu den entsprechenden Dibenzo[*b,e*]oxepin- bzw. -thiepin-Derivaten wurden mehrfach beschrieben<sup>5-9</sup>. Bei unseren Untersuchungen zeigte sich aber, daß die angegebenen Methoden auf die vorliegenden Nitroverbindungen nicht ohne weiteres übertragbar sind. Im Falle der 2-Phenylthiomethyl-6-nitrobenzoesäure (**9**) und ihres Chlorids (**11**) gelang die Cyclisierung nicht: entweder kam es zu keiner Umsetzung

oder es trat bei schärferen Bedingungen Zersetzung ein. Lediglich bei Verwendung von  $P_2O_5$  als Dehydratisierungsmittel konnte **9** zu einem definierten Produkt, dem Anhydrid **14**, dessen Struktur aus dem IR-Spektrum sowie durch Rückhydrolyse zu **9** gesichert wurde, cyclisiert werden.

Die Cyclisierung von **8** zu **12** gelang bei Verwendung von Polyphosphorsäure (23% Ausbeute) und Äthylpyrophosphat in großer

### Reaktionsschema 2



Verdünnung (32,6% Ausbeute), während beim Arbeiten in konz. Äthylpyrophosphatlösung das Anhydrid **13** erhalten wurde. Beim längeren Einwirken von konz.  $H_2SO_4$  auf **8** bei Raumtemperatur trat Spaltung des Benzyläthers ein, und es konnte als Umwandlungsprodukt 7-Nitrophthalid (**4**) in geringer Ausbeute isoliert werden. Die Cyclisierung von **10** mit  $AlCl_3$  in sehr verd. Lösung brachte das beste Ergebnis (71% Ausbeute). Die Reduktion von **12** zu **15** wurde mit Eisen in verdünnter Essigsäure durchgeführt.

Für den Aufbau des [1]Benzoxepino[5,4,3-*ef*]-1,4-benzodiazepin-Systems aus **15** boten sich zwei Wege an, die für die Synthese von 1,4-Benzodiazepinen beschrieben wurden<sup>10, 11</sup>, nämlich die Umwandlung von **15** in das Oxim **17** und anschließender Ringschluß mit Chlor-

acetylchlorid zum 1-Oxid von **21**, oder die Reaktionsfolge **15** → **18** → **19** → **21**.

Da nach *Stach* und *Spingler*<sup>12</sup> 6,11-Dihydrodibenz[*b, e*]oxepin-11-one sich mit Carbonylreagentien nicht umsetzen lassen, wurde der zweite Weg gewählt in der Erwartung, daß bei der intramolekularen Cyclisierung **19** → **21** die Carbonylgruppe in Reaktion treten würde.

Die Cyclisierung von **19** wurde zunächst in Pyridin bzw. Xylol versucht, aber selbst nach 18 Stdn. Rückfluß konnte (*DC*) keine Umsetzung nachgewiesen werden. Durch Erhitzen in Äthanol in Gegenwart von Säuren konnte der Ringschluß jedoch erreicht werden: mit Essigsäure als Katalysator trat daneben Acetylierung zu **20** sowie Hydrolyse zu **15** ein. Bei Verwendung von Pivalinsäure konnte die Säureamidbildung unterdrückt und, bei kürzerer Reaktionsdauer, die Ausbeute an **21** auf 55% gesteigert werden.

Durch diese Ergebnisse veranlaßt, wurde auch die Oximbildung von **12** und **15** versucht. Während **12** beim Erhitzen mit  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  in abs. Pyridin nicht in das Oxim **16** umgewandelt wurde, sondern Reduktion zu **15** eintrat, konnte aus **15** unter den gleichen Bedingungen das Oxim **17** (in geringer Ausbeute) erhalten werden. Beim Versuch, die Oximbildung von **15** in Gegenwart von  $\text{NaOH}$  zu erreichen, wurde als einziges Reaktionsprodukt Aminoanthrachinon isoliert.

## Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Bei der Säulenchromatographie wurde, wenn nicht anders angegeben, Kieselgel Merck, 0,2–0,5 mm, als Adsorbens verwendet.

*DC* = Dünnschichtchromatogramm, *EtOH* = Äthanol, *PÄ* = Petroläther.

### 2-Brommethyl-6-nitro-benzoesäureäthylester (**2**)

Eine Lösung von 20,8 g **1** in 100 ml trockenem Tetrachloräthan wurde bei Rückflußtemp. unter Bestrahlung mit einer UV-Tauchlampe im Verlauf von 2,5 Stdn. mit 16 g Brom in 20 ml  $\text{CCl}_4$  tropfenweise versetzt, weitere 10 Min. bestrahlt und bei vermind. Druck eingedampft. Der Rückstand kristallisierte beim Stehen im Eisschrank weitgehend. Aus *PÄ*/Aktivkohle wurden 13,3 g (46,1% d. Th.) **2** in farbl. Kristallen erhalten, Schmp. 56,5–57,5°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}_4$ . Ber. C 41,68, H 3,49, Br 27,73.  
Gef. C 41,51, H 3,34, Br 27,56.

*2-Dibromomethyl-6-nitrobenzoesäureäthylester (3) und 7-Nitrophthalid (4)*

Zu 20,8 g **1** in 100 ml  $\text{CCl}_4$  wurde unter Bestrahlen mit einer UV-Tauchlampe bei Rückflußtemp. eine Lösung von 24 g Brom in 30 ml  $\text{CCl}_4$  innerhalb 3 Stdn. getropft und weitere 10 Min. bestrahlt. Nach Eindampfen unter vermind. Druck bildeten sich im Eisschrank Kristalle, Schmp. 48—70°, die laut *DC* aus **2** und **3** bestanden und bei 205°/0,6 Torr Gasentwicklung zeigten, worauf die Destillation abgebrochen wurde. Umkristallisieren aus *EtOH*/Aktivkohle lieferte **4**, blaßgelbe Kristalle, Schmp. 165—166,5°.

$\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_4$  (179,13). Ber. C 53,64, H 2,82, N 7,82.  
Gef. C 53,66, H 2,97, N 7,89.

Molgew. 179 (massenspektrometrisch).

Beim Einengen der Mutterlauge schied sich **3** ab, das für die Analyse aus *EtOH*/ $\text{H}_2\text{O}$  umkristallisiert wurde: farblose Plättchen, Schmp. 93,5 bis 94°.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_4$ . Ber. C 32,73, H 2,46, Br 43,54.  
Gef. C 32,66, H 2,69, Br 43,54.

*2-Nitro-6-phenoxyethyl-benzoesäureäthylester (6)*

Die aus 4,4 g Na und 18,3 g Phenol in 180 ml absol. *EtOH* hergestellte Na-Phenolat-Lösung wurde bei 30° unter Rühren zu 38,9 g **2** in 300 ml absol. *EtOH* getropft. Nach 2 Stdn. Rückfluß wurde eingedampft, in Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt lieferte nach Schütteln mit verd. NaOH, Waschen mit Wasser und Eindampfen 32,5 g (80% d. Th.) **6** als rasch kristallisierendes Öl. Aus *EtOH*/Wasser farblose Kristalle, Schmp. 56,5—58°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ . Ber. C 63,78, H 5,02, O 26,55.  
Gef. C 64,07, H 4,96, O 26,61.

In gleicher Weise wurde auch **3** mit Na-Phenolat umgesetzt und lieferte 2-Nitro-6-diphenoxymethyl-benzoesäureäthylester (**5**): farblose Kristalle (*EtOH*), Schmp. 110—111,5°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ . Ber. C 67,16, H 4,86, N 3,56.  
Gef. C 67,19, H 4,83, N 3,60.

*2-Nitro-6-phenylthiomethyl-benzoesäureäthylester (7)*

Wie bei **6** beschrieben, wurden 3,45 g Na, 22 g Thiophenol und 28,8 g **2** umgesetzt und das Rohprodukt aus *EtOH*/Wasser umkristallisiert: 27,4 g (86,4% d. Th.) **7**, farblose Kristalle, Schmp. 52—53°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ . Ber. C 60,55, H 4,76, S 10,10.  
Gef. C 60,75, H 4,78, S 10,14.

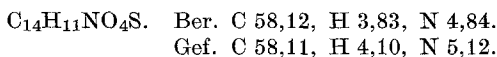
*2-Nitro-6-phenoxyethyl-benzoesäure (8)*

Die Mischung von 28,4 g **6**, 15 g NaOH und 170 ml Methanol wurde 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und eingedampft. Nach Aufnehmen in Wasser und Schütteln mit Äther wurden durch Ansäuern mit HCl und Extrahieren mit Äther 23,0 g (89,3% d. Th.) **8** als langsam kristallisierendes Öl erhalten. Aus Benzol/*PÄ* farblose Kristalle, Schmp. 108,5—110°.

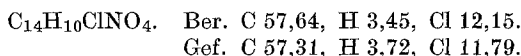
$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ . Ber. C 61,53, H 4,05.  
Gef. C 61,37, H 3,87.

*2-Nitro-6-phenylthiomethyl-benzoesäure (9)*

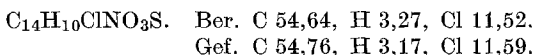
Durch Verseifung von 27,4 g **7** in der bei der Herstellung von **8** beschriebenen Weise wurden 22,0 g (88,1% d. Th.) **9** als rasch kristallisierendes Öl erhalten; farblose Kristalle (Benzol/*P*Ä), Schmp. 128,5—130,5°.

*2-Nitro-6-phenoxyethyl-benzochlorid (10)*

21,8 g **8** wurden in  $\text{SOCl}_2$  bis zur Beendigung der  $\text{HCl}$ -Entwicklung erhitzt und das überschüss.  $\text{SOCl}_2$  abgedampft. Nach 3maligem Aufnehmen in absol. Äther und jeweiligem Eindampfen verblieben 23,2 g (99,7% d. Th.) **10** als blaßgelbe Kristalle; Schmp. (Ligroin) 73,5—77°.

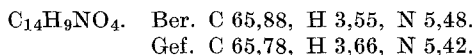
*2-Nitro-6-phenylthiomethyl-benzoylchlorid (11)*

Aus 5,2 g **9** wurden analog zur Herstellung von **10** 5,5 g (99,8% d. Th.) **11** als rasch kristallisierendes Öl erhalten; aus Ligroin blaßgelbe Kristalle, Schmp. 42—46°.

*10-Nitro-6,11-dihydro-dibenz[b,e]oxepin-11-on (12)*1. Aus **8**

## a) Mit Polyphosphorsäure

12,0 g  $\text{P}_2\text{O}_5$  wurden unter Erwärmen mit 6 ml 85proz.  $\text{H}_3\text{PO}_4$  gerührt, bis eine klare Lösung entstanden war. Nach Zugabe von 1,8 g **8** wurde noch 90 Min. bei 100° gerührt, dann auf 30 ml Eiswasser gegossen. Durch Extrahieren mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Waschen mit verd.  $\text{NaOH}$  und Wasser und Eindampfen wurden 0,41 g (24,4% d. Th.) **12** als farblose Kristalle erhalten; Schmp. (Dioxan) 223—225°.



## b) Mit Äthylpyrophosphat

7,66 g  $\text{P}_2\text{O}_5$  wurden bei Raumtemp. unter Rühren mit 4,2 ml absol. *EtOH* versetzt, bei 90—100° bis zur vollständigen Umsetzung des  $\text{P}_2\text{O}_5$  und nach Zugabe von 0,50 g **8** weitere 30 Min. gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter a). Ausb. 0,15 g (32,3% d. Th.), farblose Kristalle, Schmp. (Dioxan) 223—225°.

2. Aus **10** mit  $\text{AlCl}_3$ 

Die Lösung von 12,2 g **10** in 600 ml absol. Tetrachloräthan wurde bei Raumtemp. unter Rühren zu einer Mischung von 42 g  $\text{AlCl}_3$  und 2,8 l absol. Tetrachloräthan getropft und 22 Std. weitergerührt. Nach Eingießen in Eiswasser wurde die org. Phase mit verd.  $\text{NaOH}$  und Wasser gewaschen, stark eingengt und mit *P*Ä versetzt; 7,6 g (71,2% d. Th.) **12**, fast farblose Kristalle; Schmp. (Dioxan) 223—225°.

*Cyclisierungsversuch von 8 mit konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>*

Die Lösung von 0,2 g **8** in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde 20 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen und auf Eiswasser gegossen. Durch Extraktion mit Tetrachloräthan, Eindampfen und Umkristallisieren aus EtOH wurden 10 mg (7,6% d. Th.) hellgelbe Nadeln, Schmp. 165–166,5°, isoliert, die durch Mischschmp. mit **4** als 7-Nitrophthalid identifiziert wurden.

*2-Nitro-6-phenoxyethyl-benzoesäureanhydrid (13)*

Aus 12,6 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und 8,4 ml absol. EtOH wurde, wie oben beschrieben, Äthylpyrophosphat bereitet. Nach Zugabe von 3,3 g **8** wurde 45 Min. bei 95–100° gerührt und auf Eis gegossen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und mit verd. NaOH und Wasser gewaschen. Nach Einengen auf etwa 8 ml kristallisierte 1,0 g (31,3% d. Th.) **13** in farblosen Nadeln aus; Schmp. (Benzol/*P**Ä*) 158–160°.

C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>. Ber. C 63,63, H 3,81, O 27,24.  
Gef. C 63,88, H 3,88, O 27,01.

*2-Nitro-6-phenylthiomethyl-benzoesäureanhydrid (14)*

2,3 g **9** wurden portionenweise in eine Suspension von 5,6 g P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und 5,6 g Kieselgur in 100 ml absol. Benzol unter Rühren eingetragen. Nach 1,75 Stdn. wurde filtriert, die Benzolphase mit verd. NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl kristallisierte beim Anreiben mit Äther: 1,3 g (58,3% d. Th.); aus Benzol/*P**Ä* farblose Kristalle, Schmp. 85,5–87,5°.

C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Ber. C 59,99, H 3,59, N 4,99.  
Gef. C 60,08, H 3,47, N 5,14.

*Umsetzung von 12 mit NH<sub>2</sub>OH · HCl*

0,40 g **12**, 3,0 g NH<sub>2</sub>OH · HCl und 5 ml absol. Pyridin wurden 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, in 200 ml Wasser gegossen und 0,35 g **12** nach wenigen Minuten abgesaugt.

Die Mutterlauge wurde mit HCl neutralisiert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Das nach Eindampfen der CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung verbleibende Öl (25 mg) wies im DC (Äther/*P**Ä* = 1 : 1) als stärksten Fleck (*R<sub>f</sub>* = 0,78) **15** auf. (Schwächere Flecken bei *R<sub>f</sub>* = 0,46, 0,35 und 0,22.) Bei der Säulenchromatographie tritt zuerst ein gelbes Eluat aus, das nach Eindampfen gelbe Plättchen, Schmp. 98–102°, lieferte; Mischschmp. mit **15** zeigt keine Depression.

*10-Amino-6,11-dihydro-dibenz[*b,e*]oxepin-11-on (15)*

In die siedende Mischung von 4,8 g **12**, 48 ml Essigsäure und 9,6 ml H<sub>2</sub>O wurden 6,5 g Fe-Pulver portionenweise eingetragen und nach 30 Min. noch 9,6 ml Wasser zugegeben; nach beendeter Fe-Zugabe (80 Min.) wurde noch 30 Min. unter Rückfluß weitergerührt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde mit Äther extrahiert, die Ätherphase mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung geschüttelt und eingedampft: 3,85 g (91% d. Th.) **15** als gelbe Plättchen, Schmp. (EtOH/H<sub>2</sub>O): 102–103,5°.

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>. Ber. C 74,65, H 4,92. Gef. C 74,60, H 4,89.

*Umsetzung von 15 mit Hydroxylamin in Gegenwart von NaOH*

Die Mischung von 0,15 g **15**, 0,15 g  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ , 0,15 g  $\text{NaOH}$ , 6 ml absol. *EtOH* und 10 ml Glykol wurde 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser wurde mit  $\text{HCl}$  neutralisiert und mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wurde getrocknet, eingengt und in der Säule an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Merek, Aktivitätsstufe 2—3) mit Benzol chromatographiert. Dabei wurde zuerst **15** (gelbe Zone) eluiert, dann eine rote Zone, aus deren Eluat nach Einengen auf etwa 3 ml 30 mg (20,1% d. Th.) rote Nadeln, Schmp. 255—256°, kristallisierten, die durch Mischschmp. mit einer authent. Probe und Analyse als *1-Aminoanthrachinon* identifiziert wurden.

*10-Amino-6,11-dihydro-dibenz[b, e]oxepin-11-onoxim (17)*

0,37 g **15**, 3,0 g  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  und 5 ml Pyridin wurden 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, mit Wasser verdünnt, mit verd.  $\text{HCl}$  schwach angesäuert und mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert. Nun wurde mit Äther extrahiert, eingedampft und der Rückstand an 50 g Kieselgel mit *EtOH/PÄ* (1 : 1) chromatographiert. Mit den ersten 170 ml wanderte eine gelbe Zone (Ausgangssprodukt, **15**). Dann wurden drei Fraktionen (2—4, je 75 ml) abgenommen und schließlich folgte eine intensiv gelbe Zone, die mit 250 ml eluiert wurde (Fraktion 5). Der Eindampfrückstand der Fraktionen 4 und 5 wurde im Kugelrohr bei 130—180° ( $4 \cdot 10^{-2}$  Torr) destilliert: 80 mg, die aus Benzol/Cyclohexan 20 mg körnige Kristalle, gaben. Nach nochmaliger Säulenchromatographie an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  und Umkristallisieren aus Benzol wurde **17** in hellgelben Kristallen, Schmp. 186—188°, erhalten.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  (240,26). Ber. C 69,99, H 5,03, N 11,66.

Gef. C 69,62, H 5,19, N 11,41.

Molgew. (massenspektrometrisch): 240.

*10-Chloracetylamino-6,11-dihydro-dibenz[b, e]oxepin-11-on (18)*

1,5 g **15** und 1,7 g Chloracetylchlorid wurden in 50 ml Benzol 1,5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit eiskalter verd.  $\text{NaOH}$  geschüttelt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft: 1,95 g (97% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. (*EtOH*) 157,5—158,5°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ . Ber. C 63,69, H 4,01. Gef. C 63,53, H 3,98.

*10-Aminoacetylamino-6,11-dihydro-dibenz[b, e]oxepin-11-on (19)*

2,5 g **18** wurden im Bombenrohr bei Raumtemp. 22 Stdn. in flüss.  $\text{NH}_3$  stehen gelassen. Nach Entfernen des überschüss.  $\text{NH}_3$  wurde chloridfrei gewaschen: 2,2 g (94% d. Th.) gelbliche Kristalle, Schmp. (Xylol) 145—147°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ . Ber. C 68,07, H 4,99, N 9,92.

Gef. C 68,08, H 5,00, N 9,87.

*2,3,4,8-Tetrahydro[1]benzoxepino[5,4,3—ef]-1,4-benzodiazepin-3-on (21)*

a) Cyclisierung mit Essigsäure als Katalysator

Die Lösung von 0,60 g **19** in 5 ml Essigsäure und 40 ml absol. *EtOH* wurde 21 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und eingedampft. Nach Aufnehmen

in  $\text{CHCl}_3$ , Extrahieren mit verd.  $\text{NH}_3$ , Waschen mit  $\text{H}_2\text{O}$  und Eindampfen blieb ein zähes Öl (0,56 g) zurück, das laut *DC* kein Ausgangsprodukt mehr enthält. Durch Umkristallisieren aus *EtOH* wurden 0,12 g (21,3% d. Th.) **21** erhalten. Für die Analyse wurde aus Methanol (Aktivkohle) umkristallisiert: farblose Kristalle, Schmp. 268—270° (Zers.).

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  (264,28). Ber. C 72,72, H 4,58, N 10,60.  
Gef. C 72,45, H 4,73, N 10,55.  
Molgew. (massenspektrometrisch): 264.

Die Mutterlauge der 0,12 g wurde eingedampft und der Rückstand in der Säule an 60 g Kieselgel mit Äther chromatographiert. Es wanderte zuerst eine intensiv gelbe Zone rasch durch, die 80 mg **15** enthielt. Beim weiteren Eluieren wurden sieben Fraktionen zu je 50 ml (I—VII) aufgefangen, dann acht zu je 100 ml (VIII—XV). Anschließend wurde mit  $\text{CHCl}_3$  je eine Fraktion zu 200 ml (XVI) und 30 ml (XVII) eluiert und schließlich mit Methanol, bis das Eluat farblos war (XVIII). Nach dünnschichtchromatographischer Untersuchung wurden die Fraktionen I—V und XIII—XVI verworfen; durch Eindampfen von VI—XII wurden weitere 20 mg **21** erhalten, Schmp. 255—265° (Zers.).

Die Fraktionen XVII und XVIII lieferten 0,27 g (39% d. Th.) 10-Acetylaminooacetyl-amino-6,11-dihydro-dibenz[*b,e*]oxepin-11-on (**20**), das durch Anreiben mit wenig Methanol/Äther zur Kristallisation gebracht wurde. Aus Methanol/Äther blaßgelbe Stäbchen, Schmp. 156—157°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ . Ber. C 66,66, H 4,97, N 8,64.  
Gef. C 66,62, H 5,00, N 8,69.

**20** (Schmp. 156—159°) wurde auch durch Umsetzen von **19** mit  $\text{Ac}_2\text{O}$  erhalten; Mischprobe.

b) Cyclisierung mit Pivalinsäure als Katalysator

65,0 mg **19**, 4,5 g Pivalinsäure und 5 ml absol. *EtOH* wurden 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit 200 ml 0,2*n*-NaOH wurde mit Äther extrahiert, die Ätherphase mit verd. NaOH und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an 60 g Kieselgel mit Äther chromatographiert: die erste gelbe Zone lieferte 21,7 mg **15**. Die folgenden 120 ml Eluat wurden verworfen, die nächsten 600 ml ergaben nach dem Eindampfen 33,6 mg (55,2% d. Th.) **21**, Schmp. (*EtOH*) 265—268° (Zers.). Der Mischschmp. mit dem unter a) erhaltenen Produkt zeigte keine Depression.

## Literatur

- <sup>1</sup> S. Gabriel und A. Thieme, Ber. dtsh. chem. Ges. **52**, 1079 (1919).
- <sup>2</sup> R. S. Rasmussen und R. R. Brattain, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1073 (1949).
- <sup>3</sup> J. Salkind, J. Russ. Phys. Chem. Ges. **46**, 508 (Chem. Zbl. **1914** II, 1271).
- <sup>4</sup> W. Davies und W. H. Perkin, Jr., J. Chem. Soc. **121**, 2202 (1922).
- <sup>5</sup> M. Rajsner und M. Protiva, Česk. Farm. **11**, 404 (1962).
- <sup>6</sup> K. Stach und H. Spingler, Mh. Chem. **93**, 889 (1962).
- <sup>7</sup> F. Gadiant, E. Jucker, A. Lindenmann und M. Taeschler, Helv. chim. Acta **45**, 1860 (1962).

- <sup>8</sup> S. O. Winthrop, M. A. Davis, F. Herr, J. Stewart und G. Gaudry, J. Med. Pharm. Chem. **5**, 1207 (1962).  
<sup>9</sup> B. M. Bloom und J. R. Tretter, Belg. Pat. 641 498, 18. Juni 1964.  
<sup>10</sup> L. H. Sternbach und E. Reeder, J. Org. Chem. **26**, 4936 (1961).  
<sup>11</sup> L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sach, G. Saucy und A. Stempel, J. Org. Chem. **27**, 3788 (1962).  
<sup>12</sup> K. Stach und H. Spingler, Angew. Chem. **74**, 31 (1962).

*o. Prof. Dr. O. Hromatka*  
*a. o. Prof. Dr. M. Knollmüller*  
*Dr. M. Foroutan-Rad*  
*Institut für Organische Chemie*  
*Technische Hochschule Wien*  
*Getreidemarkt 9*  
*A-1060 Wien*  
*Österreich*