

Synthese von 7,12-Dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6-(5H)-onen und 6,11-Dihydro-thieno-[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on

Conrad Kunick

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, D-5300 Bonn 1^{a)}

Eingegangen am 5. April 1991

Die Titelverbindungen 4 und 6 wurden durch *Fischer*-Indol-Synthese dargestellt. 4a wird durch Brom in Eisessig in 10-Position substituiert. 4 und 6 zeigen eine schnelle Ringinversion des Azepinringes.

Synthesis of 7,12-Dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6-(5H)-ones and 6,11-Dihydro-thieno-[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-one

The title compounds 4 and 6 were prepared by *Fischer* indole synthesis. 4a is substituted in 10-position by reaction with bromine in glacial acetic acid. A fast ring inversion is observed for the azepine ring in 4 and 6.

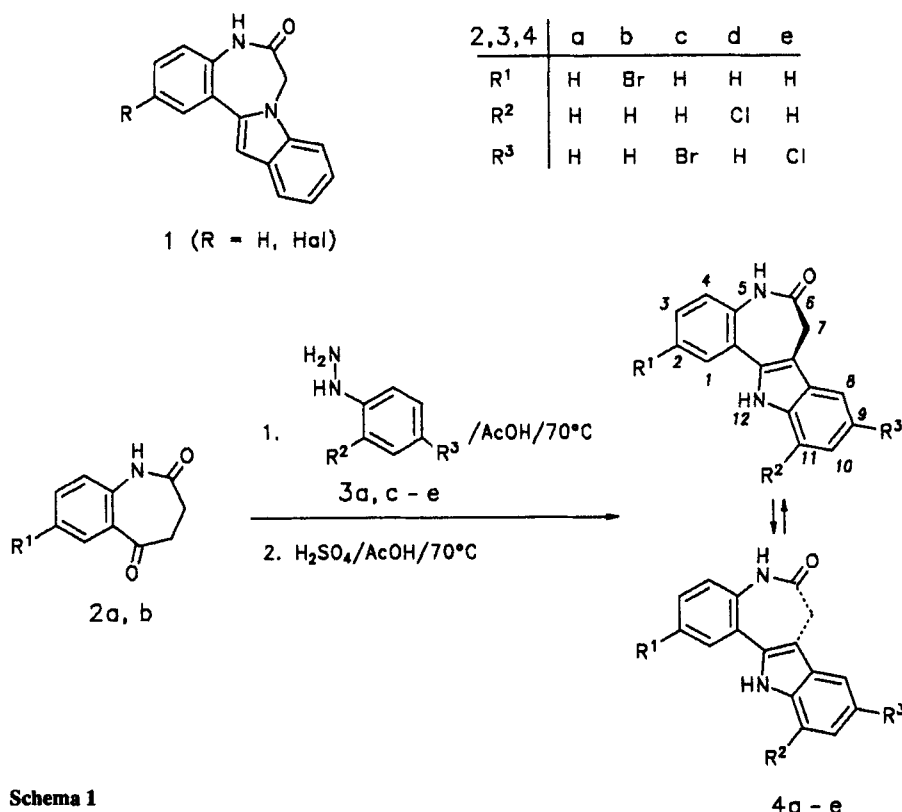
7,12-Dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-one 4 sind als Konstitutionsisomere der antikonvulsiv wirksamen 5H-Indolo[1,2-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-one 1¹⁾ von Interesse. Für Synthesen des in 6-Position oxofunktionalisierten Ringsystems von 4 existieren in der Lit. einzelne Beispiele, die als entscheidende Schritte eine *Beckmann*-Umlagerung²⁾ oder einen Lactam-Ringschluß³⁾ beinhalten. In beiden Fällen wurden nur geringe Ausbeuten erzielt.

Hier wird über die Darstellung von 4 durch *Fischer*-Indol-Synthese berichtet. Dazu wird ein 3,4-Dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dion 2⁴⁾ mit einem Phenylhydrazin 3 umgesetzt. Das entstandene Phenylhydrazone cyclisiert bei Einwirkung

von H₂SO₄ in Eisessig bei 70°C zum Indol. Auf diese Weise wurden die unsubstituierte Verbindung 4a und die in 2-, 9- und 11-Position halogenierten Derivate 4b-e dargestellt.

In 10-Stellung bromiertes 4f konnte aus 4a mit Brom in Eisessig gewonnen werden. Die dabei gefundene Regioselektivität steht im Einklang mit der Beobachtung, daß 2-Phenylskatol durch Brom in nicht wasserhaltigen Medien in 6-Position substituiert wird⁵⁾.

Das Substitutionsmuster in 4f läßt sich aus den NMR-Spektren ableiten. Im ¹³C-NMR-Spektrum sind nur die Signale der Indol-Kohlenstoffatome deutlich gegenüber 4a verschoben. Im ¹H-NMR-Spektrum von 4f weist ein



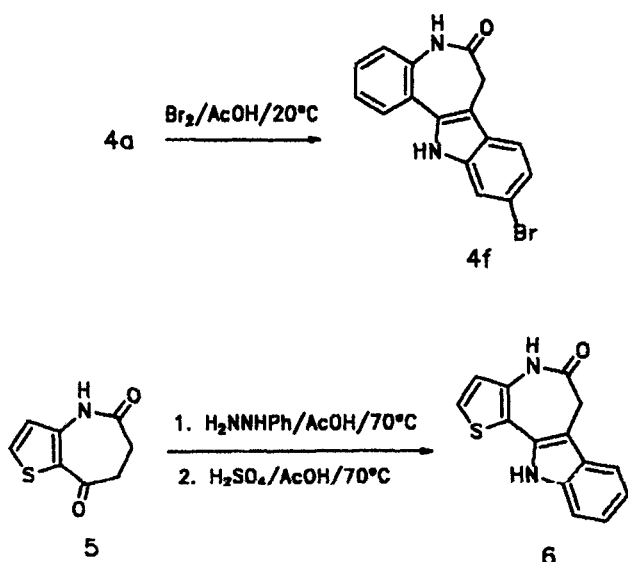
Schema 1

^{a)} Neue Anschrift: Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Bundesstraße 45, D-2000 Hamburg 13

im Aromatenbereich auftretendes Dublett mit $J = 1.8$ Hz auf ein aromatisches Proton ohne orthoständigen Kopplungspartner hin. Somit kommt nur noch eine in Position 9 oder 10 substituierte Struktur in Frage, wobei erstere durch Vergleich mit der auf anderem Weg dargestellten Verbindung **4c** ausgeschlossen werden kann.

Bei Verwendung des zu **2** thienoanalogen Eduktes **5** in der beschriebenen Fischer-Indol-Synthese resultierte das Thienoazepinoindolon **6** als Vertreter eines bisher nicht beschriebenen Ringsystems.

In den ^1H -NMR-Spektren von **4a-f** und **6** geben die Methylengruppen Singulett-Signale. Die Methylenprotonen in diesen Verbindungen sind demzufolge jeweils magnetisch äquivalent, was auf eine schnelle Ringinversion des Azepinrings in den Strukturen schließen läßt (im Formelschema nur für **4a-e** angedeutet).



Schema 2

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

Experimenteller Teil

Schmp.: Gallenkamp, nicht korrigiert. IR (KBr): Perkin-Elmer 1420. NMR: Varian XL 300 (Lösungsmittel D_6 -DMSO, Lösungsmittelsignal als int. Standard; ^1H -NMR: 300 MHz, ^{13}C -NMR: APT, 75 MHz). EI-MS: Kratos MS 50, 70 eV/300 μA , Quellentemp. 180°C . Elementaranalysen: Heraeus CHN-O-Rapid. Flash-Chromatographie: Kieselgel für die Flash-Chromatographie, Baker 70242.

7,12-Dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on(**4a**)

Zu einer Suspension von 1.05 g (6 mmol) **2a**⁴⁾ in 10 ml Eisessig werden 0.69 ml (7 mmol) Phenylhydrazin (**3a**) getropft, anschließend wird 1 h bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 0.5 ml konz. H_2SO_4 1 h bei 70°C gerührt. Man läßt abkühlen, gießt in 50 ml 10proz. Natriumacetatlösung und saugt den Niederschlag ab. Beige Kristalle aus Ethanol. Ausb. 70%, Schmp. $> 330^\circ\text{C}$. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ (248.3) Ber. C 77.4 H 4.87 N 11.3 Gef. C 77.1 H 4.98 N 11.0. IR: 3220 (NH); 1640 cm^{-1} (C=O). ^1H -NMR: δ (ppm) = 11.5 (s; 1H, NH), 10.03 (s; 1H, NH), 7.75 (dd; 1H, J = 1.5/8 Hz, C-1-H), 7.65 (b''d''); 1H, J = 8 Hz, C-8-H), 7.45 (d''t''; 1H, J = 1/1/8 Hz,

C-11-H), 7.35 (ddd; 1H, J = 1.5/7/8 Hz, C-2-H), 7.30 - 7.24 (m; 2H, C-2-H und C-4-H), 7.17 (ddd; 1H, J = 1.2/7/8 Hz, C-10-H), 7.07 (ddd; 1H, J = 1/7/8 Hz, C-9-H), 3.50 (s; 2H, CH_2). ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 171.2 (C-6), 137.2 (C-11a), 135.2 (C-4a), 132.2 (C-12a), 127.7 (C-3), 126.6 (C-1), 126.4 (C-7b), 123.4, 122.0 (C-2, C-4), 122.6 (C-12b), 121.9 (C-10), 118.9 (C-9), 117.7 (C-8), 111.2 (C-11), 107.4 (C-7a), 31.6 (C-7). (Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale nach H,H- und C,H-COSY-Experimenten sowie durch Vergleich mit den ^{13}C -Daten von Tetrahydrocarbazol⁶⁾). E.I.-MS: m/z (%) = 248 (88, M^+), 247 (39), 220 (11), 219 (100), 218 (8).

2-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on(**4b**)

Darstellung aus **2b**⁴⁾ und **3a** analog zu **4a**. Beige Kristalle. Ausb. 63%, Schmp. $> 330^\circ\text{C}$ (EtOH). $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ (327.2) Ber. C 58.7 H 3.39 N 8.6 Gef. C 58.6 H 3.28 N 8.7. IR: 3260 (NH); 1650 cm^{-1} (C=O). ^1H -NMR: δ (ppm) = 11.63 (s; 1H, NH), 10.16 (s; 1H, NH), 7.92 (d; 1H, J = 2.5 Hz, C-1-H), 7.66 (ddd; 1H, J = 0.5/1/8 Hz, Ar-H), 7.52 (dd; 1H, J = 2.5/8.5 Hz, C-3-H), 7.43 (ddd; 1H, J = 0.5/1/8 Hz, Ar-H), 7.20 (d; 1H, J = 8.5 Hz, C-4-H), 7.19 (ddd; 1H, J = 1/7/8 Hz, Ar-H), 7.08 (ddd; 1H, J = 1/7/8 Hz, Ar-H), 3.53 (s; 2H, CH_2). ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 171.0 (C-6), 137.4 (C-11a), 134.4 (C-4a), 130.8 (C-12a), 130.2, 128.7 (C-1, C-3), 126.2 (C-7b), 124.6 (C-12b), 124.0 (C-4), 122.4 (C-10), 119.1 (C-9), 117.9 (C-8), 115.4 (C-2), 111.3 (C-11), 108.3 (C-7a), 31.5 (C-7).

9-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on(**4c**)

Darstellung aus **2a**⁴⁾ und **3c** analog zu **4a**. Gelbe Kristalle. Ausb. 58%, Schmp. $> 330^\circ\text{C}$ (1,4-Dioxan). $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ (327.2) Ber. C 58.7 H 3.39 N 8.6 Gef. C 58.3 H 3.35 N 8.4. IR: 3220 (NH); 1640 cm^{-1} (C=O). ^1H -NMR: δ (ppm) = 11.75 (s; 1H, NH), 10.05 (s; 1H, NH), 7.89 (d; 1H, J = 1.5 Hz, C-8-H), 7.74 (bd, 1H, J = 7.5 Hz, Ar-H), 7.41-7.34 (m; 2H, Ar-H), 7.30-7.21 (m; 3H, Ar-H), 3.50 (s; 2H, CH_2). ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 171.1 (C-6), 135.8, 135.4 (C-4a, C-11a), 133.8 (C-12a), 128.1, 126.7 (C-1, C-3), 128.1 (C-7b), 124.2, 123.4, 122.0, 120.1 (C-2, C-4, C-8, C-10), 122.1 (C-12b), 113.1 (C-11), 111.4 (C-9), 107.0 (C-7a), 31.3 (C-7).

11-Chlor-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on(**4d**)

Darstellung aus **2a**⁴⁾ und **3d** analog zu **4a**. Gelbliche Kristalle. Ausb. 62%, Schmp. $> 330^\circ\text{C}$ (1-Propanol). $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ (282.7) Ber. C 68.0 H 3.92 N 9.9 Gef. C 67.6 H 4.10 N 9.8. IR: 3290, 3210 (NH); 1650 cm^{-1} (C=O). ^1H -NMR: δ (ppm) = 11.7 (s; 1H, NH), 10.05 (s; 1H, NH), 7.91 (dd; 1H, J = 2/7.5 Hz, Ar-H), 7.65 (dd; 1H, J = 1/8 Hz, Ar-H), 7.39 (t''d, 1H, J = 1/7/7 Hz, Ar-H), 7.30-7.22 (m; 3H, Ar-H), 7.08 (t; 1H, J = 7.5 Hz, C-9-H), 3.5 (s; 2H, CH_2). ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 171.2 (C-6), 135.4 (C-4a), 134.1, 133.8 (C-11a, C-12a), 128.2 (C-7b), 128.1, 127.8 (C-1, C-3), 123.2, 121.9 (C-2, C-4), 122.1 (C-12b), 121.5, 119.9, 116.7 (C-8, C-9, C-10), 115.7 (C-11), 108.8 (C-7a), 31.5 (C-7).

9-Chlor-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on(**4e**)

Darstellung aus **2a**⁴⁾ und **3e** analog zu **4a**. Bräunliche Kristalle. Ausb. 83%, Schmp. $> 330^\circ\text{C}$ (EtOH/Acetonitril). $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ (282.7) Ber. C 68.0 H 3.92 N 9.9 Gef. C 68.0 H 3.74 N 10.0. IR: 3220 (NH); 1650 cm^{-1} (C=O). ^1H -NMR: δ (ppm) = 11.75 (s; 1H, NH), 10.05 (s; 1H, NH), 7.76-7.72 (m; 2H, Ar-H), 7.44 (dd; 1H, J = 0.5/8.5 Hz, C-11-H), 7.38 (t''d; 1H, J = 1.5/7/7 Hz, Ar-H), 7.31-7.24 (m; 2H, Ar-H), 7.15 (dd; 1H, J = 2/8.5 Hz, Ar-H), 3.51 (s; 2H, CH_2). ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 171.1 (C-6), 135.6, 135.4 (C-4a, C-11a), 134.0 (C-12a), 128.1, 126.7 (C-1, C-3), 127.4 (C-7b), 123.6 (C-9), 123.4, 122.1 (C-2, C-4), 122.2 (C-12b), 121.8, 117.1 (C-8, C-10), 112.7 (C-11), 107.1 (C-7a), 31.3 (C-7).

10-Brom-7,12-dihydro-indolo[3,2-d][1]benzazepin-6(5H)-on(**4f**)

Zu einer Lösung von 248 mg (1 mmol) **4a** und 148 mg (1.8 mmol) Natriumacetat in 10 ml Eisessig wird eine Lösung von 0.05 ml (1 mmol) Br_2 in 5

ml Eisessig getropft. Nach 24stdg. Rühren bei 20°C wird in 20 ml Wasser gegossen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit heißem 1-Propanol digeriert und durch Flash-Chromatographie gereinigt (Elutionsmittel Diethylether, Substanz zum Auftragen in 1,4-Dioxan gelöst). Fleischfarbenes Pulver. Ausb. 46%, Schmp. > 330°C.- $C_{16}H_{11}BrN_2O$ (327.2) Ber. C 58.7 H 3.39 N 8.6 Gef. C 58.4 H 3.56 N 8.5.- IR: 3250 (NH); 1640 cm^{-1} (C=O).- 1H -NMR: δ (ppm) = 11.75 (s; 1H, NH), 10.05 (s; 1H, NH), 7.73 (b''d''); 1H, J = 7.5 Hz, Ar-H), 7.63 (d; 1H, J = 8.5 Hz, Ar-H), 7.58 (d; 1H, J = 1.8 Hz, C-11-H), 7.38 (d''t''); 1H, J = 1.5/7.5/7.5 Hz, Ar-H), 7.30-7.23 (m; 2H, Ar-H), 7.19 (dd; 1H, J = 1.8/8.5 Hz, Ar-H), 3.50 (s; 2H, CH₂).- ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 171.0 (C-6), 137.9 (C-11a), 135.3 (C-4a), 133.2 (C-12a), 128.0, 126.6 (C-1, C-3), 125.4 (C-7b), 123.4, 122.0 (C-2, C-4), 122.1 (C-12b), 121.8, 119.5 (C-8, C-9), 114.4 (C-10), 113.7 (C-11), 107.5 (C-7a), 31.4 (C-7).

6,11-Dihydro-thieno[3',2':2,3]azepino[4,5-b]indol-5(4H)-on (6)

Darstellung aus 5⁴) und 3a analog zu 4a; Reinigung durch Flash-Chromatographie (Elutionsmittel Diethylether; Substanz zum Auftragen in 1,4-Dioxan/CH₂Cl₂ gelöst). Gelbliches Pulver. Ausb. 44%, Zers.-P. 308-310°C (Bräunung ab 280°C).- $C_{14}H_{10}N_2OS$ (254.3) Ber. C 66.1 H 3.96 N 11.0 Gef. C 65.8 H 4.21 N 11.0.- IR: 3270 (NH); 1635 cm^{-1} (C=O).- 1H -NMR:

δ (ppm) = 11.45 (s; 1H, NH), 10.3 (s; 1H, NH), 7.61 (b''d''); 1H, J = 7.5 Hz, Ar-H), 7.57 (d; 1H, J = 5.5 Hz, Thiophen-H), 7.38 (b''d''); 1H, J = 7.5 Hz, Ar-H), 7.13 (b''t''); 1H, J = 7.5/7.5 Hz, Ar-H), 7.05 (b''t''); 1H, J = 7.5/7.5 Hz, Ar-H), 6.94 (d; 1H, J = 5.5 Hz, Thiophen-H), 3.53 (s; 2H, CH₂).- ^{13}C -NMR: δ (ppm) = 168.3 (C-5), 137.5 (C-10a), 134.3, 129.1 (C-3a, C-11a), 126.3 (C-6b), 124.5, 122.9 (C-2, C-3), 121.7 (C-9), 119.1 (C-8), 117.4 (C-7), 116.3 (C-11b), 111.2 (C-10), 104.9 (C-6a), 32.3 (C-6).

Literatur

- 1 A.H. Robins Co. Inc. (Erf. R.L. Duncan jun. und G.C. Helsley), Deutsche Offenlegungsschrift 2051230 (29. Apr. 1971); C.A. 75: P36163t (1971).
- 2 S.I. Sallay, *Tetrahedron Lett.* 36, 2443 (1964).
- 3 H.B. MacPhillamy, R.L. Dziemian, R.A. Lucas und M.E. Kuehne, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 2172 (1958).
- 4 C. Kunick, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 324, 579 (1991).
- 5 W.B. Lawson, A. Patchornik und B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 5918 (1960).
- 6 R.H. Levin, J.-Y. Lallemand und J.D. Roberts, *J. Org. Chem.* 38, 1983 (1973). [Ph923]