

Synthese von 6,7-Dihydrodibenz[*b,g*][1,5]oxazocin-5-onen^{*)}Folker Lieb^{*)} und Karl EiterZentralbereich Zentrale Forschung, Wissenschaftliches Hauptlaboratorium der Bayer AG,
D-5090 Leverkusen-Bayerwerk

Eingegangen am 13. Mai 1975

2-[2-(Aminomethyl)phenoxy]benzoesäure-äthylester (**8a**) und sein 5-Chlorderivat **8b** lassen sich mit NaH in Dimethylsulfoxid zum 6,7-Dihydrodibenz[*b,g*][1,5]oxazocin-5-on (**1a**) bzw. zu dessen 3-Chlorderivat **1c** cyclisieren. Die Alkylierung in 6-Stellung liefert die Oxazocinone **9a** und **9b**. 6,7-Dihydro-5*H*-dibenz[*b,g*][1,5]oxazocin (**10**) erhält man durch Reduktion von **1a** mit LiAlH₄.

Synthesis of 6,7-Dihydrodibenz[*b,g*][1,5]oxazocin-5-ones^{**)}

6,7-Dihydrodibenz[*b,g*][1,5]oxazocin-5-one (**1a**) and its 3-chloro derivative **1c** are prepared by reaction of ethyl 2-[2-(aminomethyl)phenoxy]benzoate (**8a**) and its 5-chloro derivative **8b** with NaH in dimethyl sulfoxide. Alkylation at position 6 yields the oxazocinones **9a** and **9b**. Reduction of **1a** by LiAlH₄ affords 6,7-dihydro-5*H*-dibenz[*b,g*][1,5]oxazocine (**10**).

Mono-¹⁾ und dibenzoanellierte sieben- und achthgliedrige Stickstoffheterocyclen spielen eine große Rolle als Psychopharmaka. Achthgliedrige Dibenz[*b,f*][1,4]oxazocine sind von Yale und Spitzmiller²⁾ synthetisiert worden. Das uns interessierende Dibenz[*b,g*][1,5]oxazocin-5-on **1** wurde noch nicht beschrieben.

Da die Herstellung von **1b** durch Ringschluß weder aus dem Säureamid **2** durch Erhitzen oder Behandlung mit üblichen Wasserabspaltern noch aus den Säureamiden **3a** oder **3b** durch intramolekulare Reaktion gelang, wurde versucht, die Nitrile **4a** bzw. **4b** nach Ritter in das Oxazocinon **1b** überzuführen.

Neben polymeren Amiden entsteht dabei der sechzehngliedrige Ring **5**, der als ein Dimeres des Oxazocinons **1a** aufgefaßt werden kann. Im ¹H-NMR-Spektrum findet man die Methylengruppen als Dublett bei $\delta = 4.57$ ppm ($J = 7$ Hz) und die NH-Gruppen bei $\delta = 7.90$ ppm als Triplet ($J = 7$ Hz). Das IR-Spektrum weist eine Säureamidbande bei 1656 cm⁻¹ und eine NH-Bande bei 3360 cm⁻¹ auf. Im Massenspektrum liegt der Massenpeak bei $m/e = 450$.

Daraufhin wurde die sehr glatt verlaufende Säureamidsynthese von Singh³⁾ aus Aminen und Estern mit NaH in DMSO zur Herstellung von **1** eingesetzt.

^{*)} Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

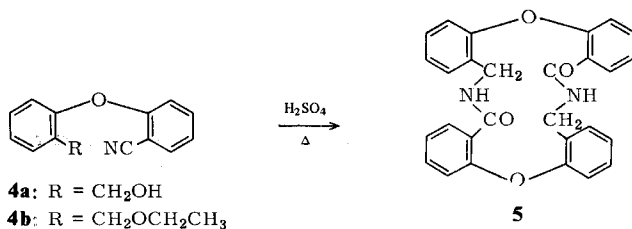
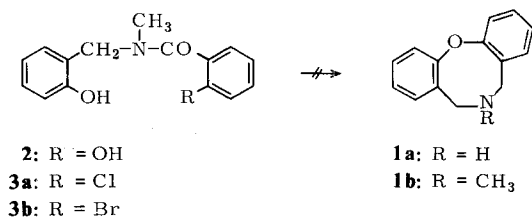
^{**)} Herrn Prof. Dr. Siegfried Petersen zum 65. Geburtstag gewidmet.

¹⁾ L. H. Sternbach, *Angew. Chem.* **83**, 70 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **10**, 34 (1971).

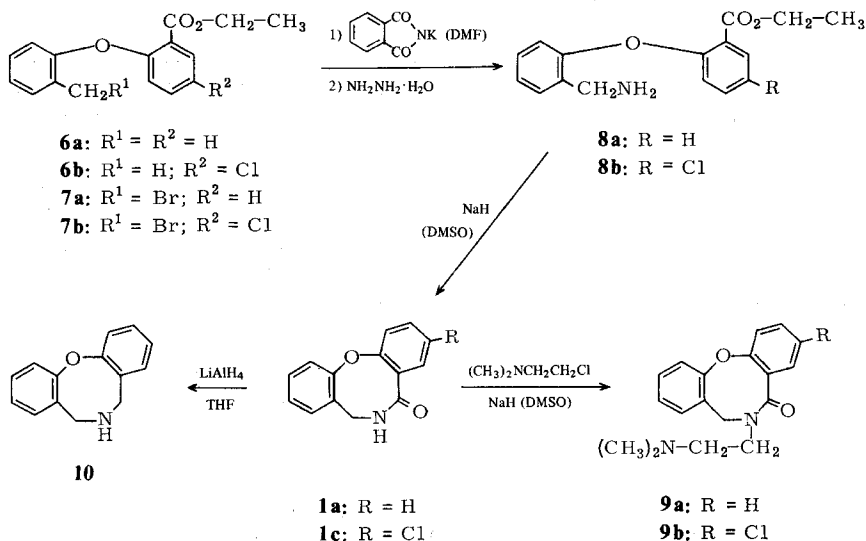
²⁾ H. L. Yale und E. R. Spitzmiller, *J. Heterocycl. Chem.* **9**, 911 (1972).

³⁾ B. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 321.

Aus dem Diphenyläther **6a** entsteht durch Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid **7a**, das durch Reaktion mit Phthalimidkalium und anschließender Spaltung mit Hydrazinhydrat in das Amin **8a** übergeführt wird.



Die Cyclisierung mit NaH in DMSO liefert in 61 proz. Ausbeute ein Produkt, dem aufgrund der spektroskopischen Daten die Struktur **1a** zukommt. Im ¹H-NMR-Spektrum findet man die Methylengruppe als Dublett bei $\delta = 4.02$ ppm. Die Aufspaltung resultiert aus der Kopplung mit dem Proton der Säureamidgruppe, das bei $\delta = 8.30$ ppm ein Triplet verursacht; die Kopplungskonstante beträgt 7 Hz. Das IR-Spektrum weist bei 3120, 3330 und 1658 cm⁻¹ Banden auf, die den NH- und CON-Gruppen zuzuordnen sind. Der Molpeak von **1a** liegt bei $m/e = 225$.



Vergleicht man die spektroskopischen Daten des Oxazocinons **1a** mit denen der Verbindung **5**, so zeigt sich, daß diese die zugeordnete Struktur von **5** stützen: Das Massenspektrum von **5** entspricht in seinem Zerfallsschema dem des Oxazocinons **1a**.

Nach dem gleichen Reaktionsschema wurde auch das Chloroxazocinon **1c** synthetisiert. Die Oxazocinone **1a** und **1c** lassen sich durch 2-Chloräthyl(dimethyl)amin in DMSO mit NaH gut zu **9a** bzw. **9b** alkylieren. Das Oxazocinon **1a** kann mit LiAlH₄ in THF zum Oxazocin **10** reduziert werden. — Die spektroskopischen Daten von **9a**, **9b** und **10** sind im Einklang mit den Strukturen (s. Experimenteller Teil).

Experimenteller Teil

Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit einem Gerät Varian A 60 (Tetramethylsilan als innerer Standard), die IR-Spektren (KBr) mit einem Gerät Perkin-Elmer 521 aufgenommen. Die Massenspektren wurden mit einem Gerät Varian MAT CH5 gemessen. — Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

2-[2-(Brommethyl)phenoxy]benzoesäure-äthylester (7a): 25.6 g (0.1 mol) **6a**, das aus 2-(2-Tolyloxy)benzoesäure⁴⁾ in üblicher Weise mit Äthanol/H₂SO₄ hergestellt wurde (Sdp. 150–152°C/0.15 Torr), werden mit 17.8 g (0.1 mol) *N*-Bromsuccinimid in 100 ml absol. CCl₄ in der Siedehitze in Gegenwart von 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) als Starter bromiert. Sdp. 159–164°C/0.06 Torr; Ausbeute 17.9 g (53%).

2-[2-(Brommethyl)phenoxy]-5-chlorbenzoesäure-äthylester (7b): Darstellung analog der von **7a**. Ausbeute 70% teilweise kristalline Substanz. Digeriert man mit Petroläther, so erhält man reines **7b** mit Schmp. 57–58°C.

C₁₆H₁₄BrClO₃ (369.6) Ber. C 51.99 H 3.81 Br 21.62 Cl 9.59 O 12.99
Gef. C 51.4 H 3.9 Br 22.6 Cl 9.2 O 12.8

2-[2-(Phthalimidomethyl)phenoxy]benzoesäure-äthylester: 19.4 g (0.105 mol) Phthalimidkalium erhitzt man mit 38.2 g (0.114 mol) **7a** in 200 ml absol. DMF 2 h auf 100°C. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit Äthanol versetzt. Ausbeute 39.9 g (95%); Schmp. 118–120°C. Nach Umkristallisation aus Äthanol Schmp. 126–128°C.

C₂₄H₁₉NO₅ (401.4) Ber. C 71.81 H 4.77 N 3.49 O 19.93
Gef. C 72.1 H 5.0 N 3.4 O 19.8

2-[2-(Phthalimidomethyl)phenoxy]-5-chlorbenzoesäure-äthylester: Darstellung analog voranstehender Vorschrift. Ausbeute 80%; Schmp. 145–146°C. Nach Umkristallisation aus Dimethylformamid/Äthanol Schmp. 147–149°C.

C₂₄H₁₈ClNO₅ (435.8) Ber. C 66.14 H 4.16 Cl 8.13 N 3.21 O 18.36
Gef. C 65.9 H 4.2 Cl 8.5 N 3.2 O 18.4

2-[2-(Aminomethyl)phenoxy]benzoesäure-äthylester (8a): 60.1 g (0.15 mol) 2-[2-(Phthalimidomethyl)phenoxy]benzoesäure-äthylester werden in 600 ml Äthanol mit 7.5 g (0.15 mol) Hydrazin-hydrat 3 h zum Sieden erhitzt. Man versetzt mit 37 ml konz. HCl, erhitzt 0.5 h auf 120°C, engt zur Hälfte ein, filtriert den Niederschlag (35.0 g) ab, macht das Filtrat mit 20proz. NaOH alkalisch und extrahiert sofort mit Diäthyläther. Ausbeute 36.0 g (88%). Die Verbindung zersetzt sich bei der Destillation. (Eine Reinigung über das Hydrochlorid ist nicht erforderlich.) — Es ist zweckmäßig, **8a** als Hydrochlorid (s. unten) aufzubewahren. **Hydrochlorid** von **8a**: Einleiten von Chlorwasserstoff in eine ätherische Lösung von **8a** liefert (95%) **8a**·HCl mit Schmp. 189–193°C. Nach Umkristallisation aus Butanol Schmp.

⁴⁾ F. Ullmann und M. Zlokasoff, Ber. Deut. Chem. Ges. **38**, 2113 (1905).

192–194°C. — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1.25$ (t, $J = 7$ Hz; 3 H, OCH_2CH_3), 4.27 (q, $J = 7$ Hz; 2 H, OCH_2CH_3), 4.33 (s; 2 H, CH_2N), 6.55–8.22 ppm (m; 8 H, arom. H). — IR: 1725 (s, $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 2900 (s), 2600 (m), 1490 (s), 1596 cm^{-1} (s, NH_3^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ (307.8) Ber. C 62.43 H 5.89 N 4.55 Gef. C 62.5 H 5.9 N 4.7

2-[2-(*Amikomethyl*)phenoxy]-5-chlorbenzoesäure-äthylester-hydrochlorid (**8b**·HCl): Dieses läßt sich analog **8a**·HCl aus 5-Chlor-2-[2(phthalimidomethyl)phenoxy]benzoesäure-äthylester darstellen. Ausbeute 67.1 g (75%); Schmp. 176–177°C. Nach Umkristallisation aus Butanol Schmp. 177–178°C. — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1.14$ (t, $J = 7$ Hz; 3 H, OCH_2CH_3), 4.21 (q, $J = 7$ Hz; 2 H, OCH_2CH_3), 4.14 (s; 2 H, CH_2N), 6.56–8.00 ppm (m; 7 H, arom. H). — IR: 1736 (s, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2940 (s), 2600 (m), 1588 (m), 1490 cm^{-1} (s, NH_3^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ (342.2) Ber. C 56.15 H 5.01 Cl 20.72 N 4.10 O 14.03

Gef. C 56.1 H 5.1 Cl 20.7 N 4.1 O 14.0

6,7-Dihydrodibenz[*b,g*][1,5]oxazocin-5-on (**1a**): Zu 15.4 g (57 mmol) **8a** in 70 ml absol. DMSO werden bei Raumtemp. unter N_2 1.37 g (57 mmol) NaH in 30 ml absol. DMSO getropft. Man rührt 24 h bei 25°C und anschließend 2 h bei 50°C. Dann schüttet man auf 150 ml Eis/Wasser und neutralisiert mit konz. HCl; dabei fallen 7.8 g (61%) **1a** mit Schmp. 223–239°C aus. Nach Umkristallisation aus DMSO erhält man 4.7 g mit Schmp. 246–248°C. — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 4.02$ (d, $J = 7$ Hz; 2 H, CH_2CONH), 6.87–7.22 (m; 8 H, arom. H), 8.30 ppm (t, $J = 7$ Hz; 1 H, CH_2NHCO). — MS: $m/e = 225$. — IR: 3120 (m), 3330 (w, NH), 1658 cm^{-1} (s, NHCO).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (225.2) Ber. C 74.64 H 4.93 N 6.22 O 14.21

Gef. C 74.3 H 4.9 N 6.2 O 14.9

3-Chlor-6,7-dihydrodibenz[*b,g*][1,5]oxazocin-5-on (**1c**): Darstellung analog der von **1a**. Ausbeute 56%; Schmp. 242–243°C. Nach Umkristallisation aus DMSO/Äthanol Schmp. 253–254°C. — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 4.12$ (d, $J = 7$ Hz; 2 H, CH_2CONH), 7.04–7.83 (m; 7 H, arom. H), 8.48 ppm (t, $J = 7$ Hz; 1 H, CH_2CONH). — MS: $m/e = 259$. — IR: 3330 (w), 3160 (m, NH), 1666 cm^{-1} (s, NHCO).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ (259.7) Ber. C 64.75 H 3.88 Cl 13.65 N 5.39 O 12.33

Gef. C 64.7 H 3.9 Cl 13.6 N 5.3 O 12.8

6-[2-(*Dimethylamino*)äthyl]-6,7-dihydrodibenz[*b,g*][1,5]oxazocin-5-on (**9a**): Zu 4.50 g (20 mmol) **1a** und 2.9 g (20 mmol) 2-Chloräthyl-1-dimethylamin-hydrochlorid in 50 ml absol. DMSO tropft man bei 25°C unter N_2 0.96 g (40 mmol) NaH in 30 ml absol. DMSO und rührt anschließend 12 h bei dieser Temp. sowie 2 h bei 80°C. Der Ansatz wird in Eis/Wasser gegossen und das Reaktionsprodukt mit Diäthyläther extrahiert. Man destilliert im Kugelrohr und erhält 5.5 g (93%) **9a** mit Sdp. 145–150°C/0.05 Torr. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.25$ [s; 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.50 und 3.65 (2t, $J = 7$ Hz; 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$), 4.35 (s; 2 H, CH_2CON), 6.97–7.67 ppm (m; 8 H, arom. H). — MS: $m/e = 296$.

Hydrochlorid von **9a**: Man löst 5.5 g (18.5 mmol) **9a** in 80 ml absol. Diäthyläther und leitet trockenen Chlorwasserstoff ein. Ausbeute 4.9 g (74%) analysenreines **9a**·HCl mit Schmp. 110–112°C. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.85$ und 2.93 [2s; 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.37 und 3.97 (2t, $J = 7$ Hz; 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$) und 4.40 ppm (s; 2 H, CH_2CON). — IR: 1640 cm^{-1} (s, CON).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (332.8) Ber. C 64.96 H 6.36 Cl 10.65 N 8.41 O 9.62

Gef. C 64.8 H 6.7 Cl 10.6 N 7.8 O 9.9

3-Chlor-6-(2-dimethylaminoäthyl)-6,7-dihydrodibenz[*b,g*][1,5]oxazocin-5-on-hydrochlorid (**9b**·HCl): Darstellung analog der von **9a**·HCl aus 1.38 g (5.3 mmol) **1c**. Ausbeute 1.6 g (82%); Schmp. 210–213°C. Nach Umkristallisation aus Chloroform/Cyclohexan Schmp.

247–248°C (Zers.). — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 3.04$ [s; 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.50 und 3.88 (2, t, $J = 6$ Hz; 4H, $\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.60 (s; 2H, CH_2CO), 7.07–7.73 ppm (m; 7H, arom. H). — IR: 1635 cm^{-1} (s, NCO).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ (367.3) Ber. C 58.85 H 5.49 Cl 19.31 N 7.63 O 8.72
Gef. C 58.4 H 5.6 Cl 18.9 N 7.4 O 9.0

6,7-Dihydro-5H-dibenz[*b,g*][1,5]oxazocin-hydrochlorid (**10**·HCl): 1.12 g (5 mmol) **1a** gibt man portionsweise zu 0.19 g (5 mmol) LiAlH_4 in 100 ml absol. THF und kocht 10 h unter Rückfluß. Das überschüssige LiAlH_4 wird mit Wasser zersetzt, das ausgefallene Aluminiumhydroxid abgetrennt und das THF abdestilliert. Man nimmt in 250 ml Diäthyläther auf und trocknet über Na_2SO_4 . Nach dem Abziehen des Lösungsmittels bleiben 0.9 g **10** zurück. Man löst sie in 100 ml Diäthyläther und leitet trockenen Chlorwasserstoff ein. Ausbeute 0.6 g (48%) analysenreines **10**·HCl mit Schmp. 261–263°C. — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 4.29$ (s; 4H, $\text{CH}_2\text{NH}_2\text{CH}_2$), 6.95–7.75 (m; 8H, arom. H), 9.31 ppm (breites s; 2H, NH_2^+). — MS: $m/e = 211$ (247 – HCl). — IR: 2660 (m), 2520 (s), 2400, 1594 cm^{-1} (m, NH_2^+).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ (247.7) Ber. C 67.88 H 5.69 Cl 14.31 N 5.66
Gef. C 67.2 H 5.8 Cl 14.3 N 5.5

2-[2-(Hydroxymethyl)phenoxy]benzonitril (**4a**)

1) 74.7 g (0.26 mol) **7a** werden in 650 ml DMSO mit 106.1 g (1.29 mol) Natriumacetat 3 h unter Rückfluß gekocht. Es wird in Eis/Wasser gegossen, mit Diäthyläther extrahiert und destilliert. Man erhält 50.8 g (73%) 2-(2-Cyanphenoxy)phenylacetat mit Sdp. 160 bis $165^\circ\text{C}/0.05$ Torr.

2) Zur Verseifung löst man 50.8 g (0.19 mol) 2-(2-Cyanphenoxy)phenylacetat in 320 ml Methanol, versetzt mit 16.2 g (0.29 mol) KOH in 80 ml Wasser und läßt 24 h bei 25°C stehen. Man gießt auf Eis, neutralisiert mit 10proz. Salzsäure und extrahiert mit Diäthyläther. Destillation liefert 28.4 g (66%) **4a** mit Sdp. $166\text{--}170^\circ\text{C}/0.03$ Torr und Schmp. $52\text{--}54^\circ\text{C}$. Nach Umkristallisation aus Petroläther/Äthanol Schmp. $56\text{--}57^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (225.2) Ber. C 74.65 H 4.92 N 6.22 O 14.21
Gef. C 74.4 H 5.2 N 6.2 O 13.5

6,18-Diaza-12,14-dioxa-6,7,18,19-tetrahydro-5H,17H-tetrabenzo[*b,g,j,o*]cyclohexadecen-5,17-dion (**5**)

a) 24.7 g (0.11 mol) **4a** werden in 42 ml Essigsäure gelöst, mit 10.7 g (0.11 mol) konz. H_2SO_4 versetzt und 10 h unter Rückfluß gekocht. Man verdünnt mit 160 ml Wasser und neutralisiert mit 50proz. NaOH. Es fällt ein Niederschlag aus, der abgetrennt, mit Diäthyläther gewaschen und an neutralem Aluminiumoxid (Aktiv.-Stufe II) mit Chloroform chromatographiert wird. Man erhält 4.2 g (17%) **5** mit Schmp. $328\text{--}330^\circ\text{C}$. Nach Umkristallisieren aus Pyridin Schmp. 342°C (Zers.). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 4.57$ (d, $J = 7$ Hz; 2H, CH_2CONH), 6.58–7.75 (m; 8H, arom. H), 7.90 ppm (t, $J = 7$ Hz; 1H, NHCOCH_2). — MS: $m/e = 450$. — IR: 1656 (s, CONH), 3360 cm^{-1} (m, NH).

$\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (450.4) Ber. C 74.64 H 4.93 N 6.22 O 14.21
Gef. C 74.4 H 5.1 N 6.3 O 14.2

b) Entsprechend Umsetzung von **4a** nach Vorschrift a) läßt sich 2-[2-(Äthoxymethyl)phenoxy]benzonitril (**4b**) zu **5** umsetzen. Ausbeute 4.0 g (16%); Schmp. $330\text{--}333^\circ\text{C}$. — Die Ausgangsverbindung **4a** läßt sich aus **7a** durch längeres Stehenlassen mit 2.5 n äthanolischer NaOH bei 25°C in 75proz. Ausbeute synthetisieren. Sdp. $130\text{--}133^\circ\text{C}/0.05$ Torr.