

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 154–158 (1979)

Hexahydro-1,4-diazepin-5-on-Derivate

Franciszek Herold*

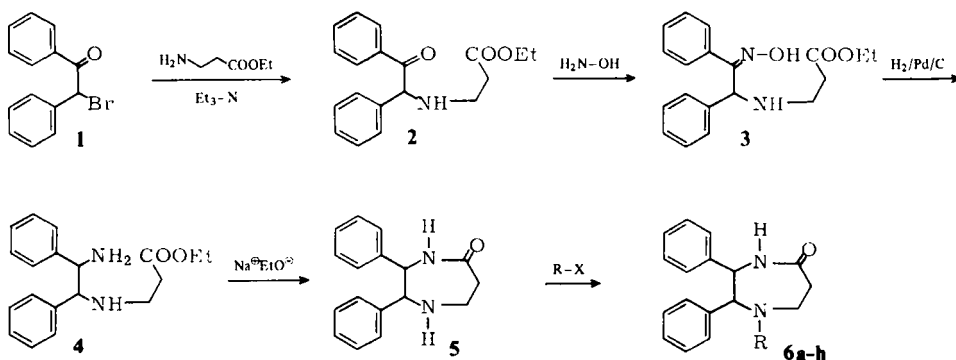
Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Akademii Medycznej (Wydział Farmaceutyczny), Warszawa, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, Polen
Eingegangen am 14. März 1978

Für die Titelverbindungen wird ein neuer Syntheseweg beschrieben.

Derivatives of Hexahydro-1,4-diazepine-5-one

A new route for the synthesis of the title compounds is described.

Für das 2,3-Diphenylhexahydro-1,4-diazepin-5-on (**5**) wurde früher¹⁾ eine mit wenig befriedigender Ausbeute verlaufende Synthese beschrieben, die vom 1,2-Diphenyl-N-benzoyl-ethylendiamin ausging. Für die Gewinnung von **5** schien auch die im Schema 1 aufgezeigte Reaktionsfolge geeignet. Das in guter Ausbeute zugängliche Desylbromid²⁾ läßt sich mit β -Alaninethylester in Gegenwart von Triethylamin zu **2** kondensieren. Aus letzterem entsteht mit Hydroxylamin das zugehörige Oxim **3**, das sich zu **4** hydrieren läßt. **4** geht in Gegenwart von Natriumethylat den intramolekularen Ring-schluß zu **5** ein. **5** läßt sich am N-1 durch Alkyl- bzw. Arylalkylreste substituieren. Die Struktur der 2,3-Diphenyl-1-alkyl (bzw. Arylalkyl)-hexahydro-1,4-diazepin-5-one (Tab. 1) wurde durch Elementaranalyse und IR-spektroskopische Daten gesichert.



Schema 1

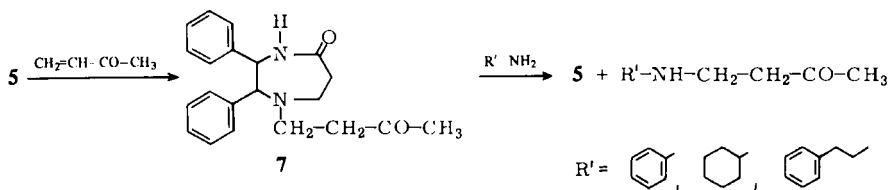
X = Br, J

Tab. 1: 1-Alkyl(bzw. Arylalkyl)-2,3-diphenyl-hexahydro-1,4-diazepin-5-one 6a–h

Verbindung 6	Alkyl- bzw. Arylalkyl eingesetzt als	R	Ausbeute %	Schmp. ^o
a	Jodid	n-Propyl	97,3	211–212
b	Jodid	iso-Propyl	19,5	219–220
c	Bromid	2,3-Epoxypropyl	55,7	167–168
d	Jodid	n-Butyl	37,9	200–201
e	Jodid	iso-Butyl	17,3	136–137
f	Jodid	sek. Butyl	12,4	140–142
g	Bromid ⁺	2-Phenylethyl	7,4	142–143
h	Bromid ⁺	3-Phenylpropyl	28,5	159–160

⁺ Es muß KJ (10 mmol) als Katalysator hinzugefügt werden.

5 geht mit Methylvinylketon bei Raumtemperatur eine Additionsreaktion ein; es entsteht 7, aus dem bei dem Versuch, durch Umsetzung mit primären Aminen zu den zugehörigen Schiff'schen Basen zu gelangen, wieder 5 und β -Aminoethylmethylketon entstehen (Schema 2)



Schema 2

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. K. E. Schulte, Direktor des Instituts für Pharmazeutische Chemie der Westf. Wilhelms-Universität Münster, danke ich für die Zurverfügungstellung eines Arbeitsplatzes und die Förderung der durchgeführten Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Metallblock (unkorr.), IR: Perkin-Elmer-457-Spektrometer.

1,2-Diphenyl-2-(β -carboethoxyethylamino)-ethanol-1-Hydrochlorid (2)

In einen 1 l Rundkolben gibt man 15,35 g (0,1 mol) β -Alaninethylesterhydrochlorid und 0,3 l Chloroform. Zu der Suspension werden 20,2 g (0,2 mol) Triethylamin in 50 ml Chloroform zugesetzt und der Ansatz ca. 0,5 h bei RT gerührt. Danach fügt man 27,5 g (0,1 mol) Desylbromid²⁾ hinzu und erhitzt 2 h zum Sieden. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird mit zweimal 150 ml Wasser ausgeschüttelt, die Chloroformphase abgetrennt, über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Den öligen Rückstand nimmt man in 0,3 l Ether auf, säuert mit alkoholischer HCl (ca. pH 1) an und läßt bei 4° kristallisieren. Das abgetrennte Rohprodukt wird zweimal mit Ether gewaschen. Ausb.: 17,5 g (50,3 % d. Th.) Rohprodukt, Schmp. 172–176°. Umkrist. aus Methanol: Schmp. 185–186°. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$ (347,8) Ber.: C 65,6 H 6,37 N 4,03; Gef.: C 65,7 H 6,45 N 4,4. IR (KBr): 3420, 3360 (–NH–), 1720 (CO), 1685 (CO) cm^{-1} .

1,2-Diphenyl-2-(β -carboethoxyethylamino)-ethanon-1-oxim-Hydrochlorid (3)

14 g (0,04 mol) 2 werden in einem 0,25 l Rundkolben mit 3,05 g (0,044 mol) Hydroxylaminhydrochlorid, 6,95 g (0,088 mol) Pyridin und 120 ml absol. Ethanol 5 Std. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Nach dem Abkühlen säuert man mit ethanolischer HCl bis ca. pH 1 an und engt die Mischung i. Vak. bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 50 ml Wasser versetzt und mit dreimal 80 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge werden über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels fallen 13,5 g (92,4 % d. Th.) des öligen Rohprodukts an, das in absol. Ethanol gelöst und mit 150 ml absol. Ether versetzt wird. Bei 4° Kristalle, aus absol. Ethanol: Schmp. 195–196°. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ (362,8) Ber.: C 62,9 H 6,39 N 7,7; Gef.: C 62,7 H 6,39 N 7,7. IR (KBr): 3370 (–OH), 1725 (CO), 1695 (=N–OH) cm^{-1} .

1,2-Diphenyl-N-(β -carboethoxyethyl)-ethylendiamin (4)

7 g (0,0193 mol) 3 werden in einem Autoklaven bei RT und 50 at mit 0,7 g Pd/Kohle (10 %) in 120 ml absol. Ethanol, dem 0,5 ml mit HCl gesättigtes Ethanol zugesetzt werden, mit Wasserstoff gesättigt. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wird das Filtrat angesäuert (ca. pH 1) und i. Vak. bis zur Trockne eingengt. Zu diesem Rückstand gibt man absol. Ether (60 ml) und läßt bei 4° kristallisieren. Nach Abtrennen des Ethers wird der Rückstand aus absol. Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 6 g (80,7 % d. Th.), Schmp. 205–206° (Lit.¹⁾ 206°).

2,3-Diphenyl-hexahydro-1,4-diazepin-5-on (5)

In einem Rundkolben mit Rückflußkühler und Trockenrohr werden 1,01 g (0,044 gAt) Natrium in 40 ml absol. Ethanol gelöst und zu dieser Lösung 12,5 g (0,04 mol) 4 gegeben. Der Ansatz wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend der Alkohol i. Vak. abdestilliert. Zum Rückstand werden 50 ml H_2O unter Rühren zugesetzt, die Suspension wird mit dreimal 50 ml Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformauszüge über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und danach eingengt. Zu dem Rückstand fügt man ca. 200 ml Ether und bewahrt die Mischung bei 4° auf. Der Ether wird dekantiert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 2,6 g (24,6 d. Th.), Schmp. 193,5–194° (Lit.¹⁾ 194°).

Darstellung der Verbindungen 6a–h

In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler und CaCl_2 -Rohr löst man in 50 ml Methanol unter Erwärmen 5 mmol von **5**, 5,5 mmol wasserfreies Kaliumcarbonat und 10 mmol des Alkylhalogenides. Unter Rühren erhitzt man diese Mischung 40 h. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 40 ml Wasser versetzt, die Suspension mit dreimal 50 ml Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Auszüge über wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet. Die Ansätze für **6a** und **6c** werden auf 20 ml eingengt und das Reaktionsprodukt schichtchromatographisch abgetrennt.

Tab. 2: Analysendaten von **6a–h**

Verbindung 6	Formel (Mol.-Masse)	Ber. Gef.	Analysen		N	IR (KBr) (cm^{-1})
			C	H		
a	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OCl} \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ (358,35)		67,0	7,45	7,8	3440–3380(-OH)
			66,9	7,52	8,0	3230(-NH) 1670(-CO)
b	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OCl}$ (344,85)		69,7	7,30	8,1	3210(-NH)
			69,9	7,44	8,2	1673(-CO) 1110–1130 (Isopropyl)
c	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl} \cdot 1,25 \text{ H}_2\text{O}$ (381,33)		63,0	6,61	7,3	3340–3230(-OH,-NH)
			62,9	6,89	7,5	1680–1660(-CO) 1175(-O- vom Epoxyring)
d	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ (367,87)		68,6	7,67	7,6	3480–3400(-OH)
			68,5	7,70	7,7	3230(-NH) 1675(-CO)
e	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ (363,37)		69,4	7,62	7,7	3420–3380(-OH)
			69,3	7,80	7,7	3230(-NH) 1670-1660(-CO) 1180(Isopropyl)
f	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ (367,87)		68,6	7,67	7,6	3400–3380(-OH)
			68,6	7,39	7,5	3220(-NH) 1668(-CO)
g	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OCl} \cdot 1,25 \text{ H}_2\text{O}$ (429,41)		69,9	6,92	6,5	3400(-OH)
			69,7	6,93	6,5	3230(-NH-) 1670(-CO-)
h	$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{OCl} \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ (425,44)		73,4	6,99	6,6	3460–3400 (-OH)
			73,2	7,40	6,6	3220(-NH) 1680–1660(-CO-)

Bei den übrigen Ansätzen wird der Chloroformauszug i. Vak. zur Trockne eingedampft und mit Ether versetzt. Der Rückstand wird abfiltriert und mit 40 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten Etherfiltrate werden bis zu ca. 10 ml eingeeengt. Die Lösung wird schichtchromatographisch aufgetrennt: Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄, 20 x 20 cm, Merck, Schichtdicke 2 mm; Fließmittel: Chloroform: Methanol: Ether: konz. Ammoniak 60:20:18:2; Detektion: UV. Die Produktzone wird mehrmals mit Methanol in der Wärme eluiert. Die Eluate werden i. Vak. zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in Ether gelöst und filtriert. Die etherische Lösung wird mit ethanolischer HCl angesäuert. Die Ausfällung wird in absol. Ethanol gelöst. Durch Zugabe von absol. Ether erfolgt erneut Kristallisation. Ausb. und Schmp.: s. Tab. 1; Formel, Elementaranalyse und IR-Banden (KBr) s. Tab. 2.

1-(3'-Oxobutyl-1')-2,3-diphenyl-hexahydro-1,4-diazepinon-5 (7)

Unter leichtem Erwärmen löst man in 100 ml Methanol 3,99 g (0,015 mol) **5** und fügt unter Rühren 1,05 g (0,015 mol) Methylvinylketon hinzu. Die Mischung wird 24 h bei RT aufbewahrt. Danach wird das Methanol i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand in Ether aufgenommen. Bei 4° erfolgt Kristallisation. Ausb.: 4,9 g (97,1 % d. Th.). Aus Benzol/Cyclohexan 1:1 Schmp.: 139–140°. C₂₁H₂₄N₂O₂ (336,4) Ber.: C 75,0 H 7,19 N 8,3; Gef.: C 75,0 H 7,42 N 8,4. IR (KBr): 3215 (-NH), 1700 (-CO), 1660 (-CO) cm⁻¹.

Umsetzung von 7 mit Aminen

Man erhitzt 5 mmol **7** mit 5 mmol Anilin, Cyclohexylamin bzw. Phenylethylamin in 25 ml absol. Ethanol. Nach dem Abkühlen scheidet sich ein kristalliner Niederschlag ab. Das Filtrat auf die Hälfte eingeeengt, bei 4° fallen Kristalle aus. Aus Ethanol Schmp. 193,5–194°. Mit **5** keine Schmp.-Depression. Im DC des Filtrats lassen sich neben **5** allein folgende Amine mit authentischem Material identifizieren: 4-Phenylaminobutanon-2, 4-Cyclohexylaminobutanon-2, 4-Phenylethylaminobutanon-2.

Literatur

- * Ausgeführt 1977, während eines Gastaufenthalts am Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster.
- 1 St. Biniecki und F. Herold, Roczn. Chem. 48, 2061 (1974).
- 2 E. Knoevenagel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 21, 1355 (1888).

[Ph 978]