

70. Dibenz[b,f]-1,4-oxazepin-11(10H)-one und Dibenz[b,e]-1,4-oxazepin-11(5H)-one

12. Mitteilung über siebengliedrige Heterocyclen¹⁾

von F. KÜNZLE und J. SCHMUTZ

Forschungsinstitut DR. A. WANDER AG, Bern

(1. II. 69)

Summary. The syntheses of dibenzo[b,f]-1,4-oxazepin-11(10H)-ones (I) with electron-attracting substituents in position 2 by ring closure of the sodium salts of 2-halogeno-2'-hydroxy-benzanilides (II) are described. The reaction of II ($R = SO_2 \cdot N(CH_3)_2$) in N-methylpyrrolidone also led, by SMILES rearrangement, to the isomeric minor product dibenzo[b,e]-1,4-oxazepin-11(5H)-one (III; $R = SO_2 \cdot N(CH_3)_2$), whose constitution was proven by synthesis from VI. In the case of II ($R = SO_2 \cdot CH_3$), the 5-methylsulfonyl-2-(2-hydroxyanilino)-benzoic acid (VI; $R = SO_2 \cdot CH_3$) was obtained directly after hydrolysis. The lactam I ($R = NO_2$) was rearranged to the corresponding acid VI by heating with dilute caustic soda.

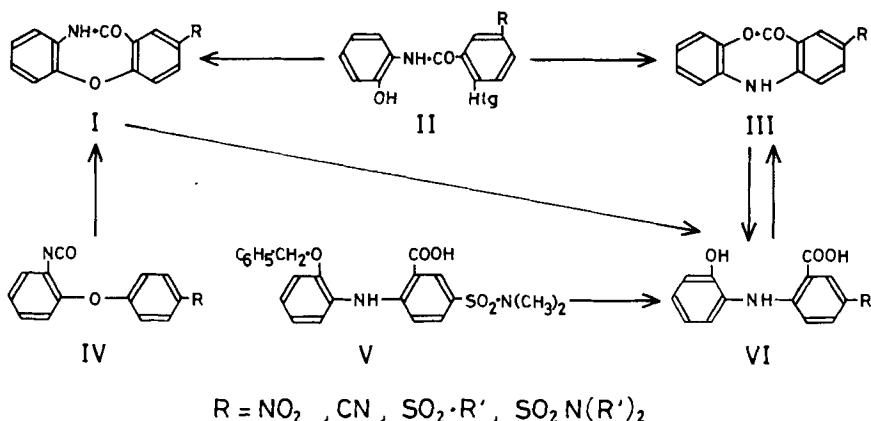
Für arzneimittel-chemische Untersuchungen benötigten wir in 2-Stellung mit elektronenziehenden Substituenten substituierte Dibenz[b,f]-1,4-oxazepin-11(10H)-one I ($R = NO_2$, CN, $SO_2 \cdot R'$, $SO_2 \cdot N(R')_2$). Diese lassen sich, im Gegensatz zu den früher beschriebenen Lactamen [2], nur in geringer Ausbeute durch intramolekularen Ringschluss von 2-Isocyanato-diphenyloxiden (IV) gewinnen. Für die Synthese von I wurde deshalb der Ringschluss von 2-Halogeno-benzoësäure-(2-hydroxy-aniliden) (II) untersucht, deren Halogenatom durch den *para*-ständigen, elektronenziehenden Substituenten aktiviert ist. Während unserer Arbeiten wurde diese Ringschlussreaktion in 2 Patenten und einer Kurzmitteilung zur Synthese von I ($R = NO_2$ [3] [4] und $R = H$ [5]) beschrieben.

Die 2-Halogeno-benzoësäure-(2-hydroxy-anilide) II wurden durch Reaktion der entsprechenden Benzoësäurechloride mit *o*-Aminophenol erhalten. Die Anilide II ließen sich durch längeres Erwärmen mit 1,3 Äquivalent Natronlauge in Wasser zu den Lactamen I cyclisieren, die während der Reaktion auskristallisierten. Die Ausbeuten betrugen für das Nitro- und Methylsulfonyl-Derivat 85% bzw. 63%, für das Dimethylsulfamoyl- und Cyano-Derivat jedoch nur 43% bzw. 9%. Bessere Resultate gab die Cyclisierung der trockenen Natriumsalze der Anilide II in N-Methylpyrrolidon. Die Ausbeuten betrugen hier für das Methylsulfonyl- und Dimethylsulfamoyllactam I 82% bzw. 70%. Das 2-Cyano-lactam I erhielt man auch durch Erhitzen des 2-Chlor-5-cyano-benzoësäure-(2-hydroxy-anilides) (II; $R = CN$) mit Kaliumcarbonat in Isoamylalkohol.

Die Konstitution von I ($R = SO_2 \cdot CH_3$) wurde durch eine zweite Synthese [2] bestätigt: Das 2-Isocyanato-diphenyloxid IV ($R = S \cdot CH_3$) gab durch Ringschluss mit $AlCl_3$ in 81-proz. Ausbeute das Lactam I ($R = S \cdot CH_3$), welches mit H_2O_2 zum 2-Methylsulfonyl-Derivat oxydiert wurde.

¹⁾ 11. Mitteilung: [1].

Aus den Mutterlaugenrückständen des Lactams I ($R = SO_2 \cdot N(CH_3)_2$) konnte durch fraktionierte Kristallisation in geringer Menge ein Nebenprodukt isoliert werden. Dieses ist auf Grund der Analyse isomer zum genannten Lactam I; es zeigt im IR. (KBr) eine scharfe NH-Bande bei 3360 cm^{-1} und eine CO-Absorption bei 1690 cm^{-1} , die gegenüber derjenigen des Lactams I um 35 cm^{-1} nach dem kürzeren Wellenbereich verschoben ist und einer Lactongruppierung zugeordnet werden kann. Die analytischen Befunde stimmen auf ein Dibenz[b,e]-1,4-oxazepin-11(5H)-on III ($R = SO_2 \cdot N(CH_3)_2$). Die an III ($R = SO_2 \cdot N(CH_3)_2$) angereicherten Mutterlaugenrückstände liessen sich unter milden Bedingungen mit 0,1N NaOH zu 2-(2-Hydroxy-anilino)-benzoësäure VI ($R = SO_2 \cdot N(CH_3)_2$) verseifen, die man in ca. 4-proz. Ausbeute (ber. auf Anilid II) isolierte. Die Konstitution des Lactons III ($R = SO_2 \cdot N(CH_3)_2$) wurde durch eine eindeutige Synthese bestätigt: ULLMANN-Kondensation von 2-Brom-5-dimethylsulfamoyl-benzoësäure und *o*-Benzylxy-anilin gab die 2-(2-Benzylxy-anilino)-5-dimethylsulfamoyl-benzoësäure (V), die hydrogenolytisch zur 2-(2-Hydroxy-anilino)-benzoësäure VI ($R = SO_2 \cdot N(CH_3)_2$) gespalten wurde. Diese liess sich mit Dicyclohexyl-carbodiimid zu III ($R = SO_2 \cdot N(CH_3)_2$) lactonisieren, eine Methode die schon mit Erfolg zur Synthese von Dibenz[b,e]-1,4-oxazepin-11(5H)-onen verwendet worden ist [6].



Die Mutterlaugenrückstände von I ($R = SO_2 \cdot CH_3$) wurden ohne Isolierung des Lactons III direkt mit verd. Natronlauge behandelt. Aus der Säurefraktion konnte in ca. 3,4% Ausbeute (ber. auf Anilid II) die 2-(2-Hydroxy-anilino)-5-methylsulfonyl-benzoësäure (VI; $R = SO_2 \cdot CH_3$) isoliert werden.

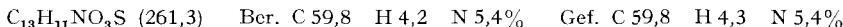
Das Dibenz[b,e]-1,4-oxazepin-11(5H)-on III ($R = SO_2 \cdot N(CH_3)_2$) ist wahrscheinlich durch eine SMILES-Umlagerung [7] direkt aus dem 2-Brombenzoësäure-(2-hydroxy-anilid) (II) entstanden und nicht aus dem Lactam I. So konnte aus dem Lactam I ($R = NO_2$) erst nach längerem Erhitzen (24 Std.) mit KOH in Dioxan-Wasser die 2-(2-Hydroxy-anilino)-5-nitro-benzoësäure (VI; $R = NO_2$) in ca. 40-proz. Ausbeute isoliert werden, die als Methoxy-Derivat charakterisiert wurde. Vor der Umlagerung muss offenbar die Lactambrücke aufgespalten werden.

Experimenteller Teil

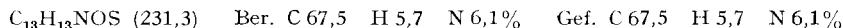
Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Hr. A. EGLI) ausgeführt und die IR.-Spektren unter der Leitung von Herrn Dr. W. MICHAELIS aufgenommen.

Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, Filtrat im Vakuum zur Trockne gebracht. Lösungsmittel-Abkürzungen: Ac = Äther; An = Aceton; Pe = Petroläther.

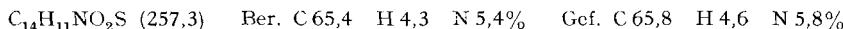
2'-Nitro-4-methylthio-diphenyloxid: Zu einer Suspension von 7,2 g (0,3 Mol) Natriumhydrid in 100 ml abs. Ae wurde unter Rühren eine Lösung von 46,26 g (0,33 Mol) 4-Methylthio-phenol (CROWN ZELLERBACH, Camas, Washington) in Ae getropft. Nach beendetem Zugabe erhitzte man 30 Min. unter Rückfluss, gab 100 ml Dimethylformamid zu und destillierte den Ae ab. Bei 120° wurden unter Röhren 60,6 g (0,3 Mol) o-Brom-nitrobenzol in 30 ml Dimethylformamid zugetropft und 2 Std. auf 130° erhitzt. Die Mischung wurde im Vakuum stark eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Ae ausgeschüttelt. Dic mit verd. NaOH gewaschene organische Phase gab nach üblicher Aufarbeitung ein dickflüssiges Öl, Sdp. 150–155°/0,01 Torr; aus Ae-Pe 70 g hellgelbe Prismen, Smp. 58–61°.



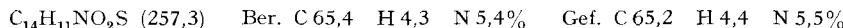
2'-Amino-4-methylthio-diphenyloxid: 9 g 2'-Nitro-4-methylthio-diphenyloxid wurden in 100 ml Eisigester mit RANEY-Nickel bei 20°/Normaldruck hydriert, H_2 -Aufnahme 2,4 l. Der Katalysator wurde abgenutscht, das Filtrat im Vakuum eingeengt und der Rückstand destilliert: 8 g farbloses Öl, Sdp. 150–155°/0,05 Torr; aus Ae-Pe 7,3 g Prismen, Smp. 39–40°.



2'-Isocyanato-4-methylthio-diphenyloxid (IV; R = S·CH₃): Zu 80 ml einer 20-proz. Lösung von Phosgen in abs. Toluol wurde unter Eiskühlung und Röhren eine Lösung von 15 g 2'-Amino-4-methylthio-diphenyloxid in 180 ml abs. Toluol getropft, wobei ein dicker Kristallbrei entstand. Unter Einleiten von Phosgen wurde 15 Min. unter Rückfluss erhitzt (bei 80° klare Lösung). Das überschüssige Phosgen wurde mit N_2 abgeblasen und das Toluol abdestilliert. Der Rückstand gab 16,5 g hellgelbes Öl, Sdp. 139–144°/0,03 Torr, das beim Stehen kristallisierte: Smp. 25–28°; IR. (CCl_4): 2230 cm⁻¹ (NCO).



2-Methylthio-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin-11(10H)-on (I; R = S·CH₃): 16,3 g 2'-Isocyanato-4-methylthio-diphenyloxid in 100 ml o-Dichlorbenzol wurden mit 8,45 g wasserfreiem AlCl_3 1 Std. unter Röhren auf 140–150° erhitzt. Das o-Dichlorbenzol destillierte man mit Wasserdampf ab, nutzte die wässrige Suspension ab, wusch die Kristalle mit Wasser und trocknete im Vakuum (16,1 g; Smp. 140–160°). Aus An unter Zusatz von Kohle erhielt man 13,3 g (81,4%) prismatische Kristalle, Smp. 181–182°; IR. (KBr): 3170 cm⁻¹ (NH), 1660 cm⁻¹ (CO).



2-Brom-5-methylthio-benzoësäure: In einem Kolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden 13,23 g roter P, 0,63 g J_2 und 54 ml Eisessig zum Sieden erhitzt und innerhalb 10 Min. in 2 Portionen mit 53,91 g (0,18 Mol) 2-Brom-5-chlorsulfonyl-benzoësäure [8] versetzt. Man erhitzte 3 Std. unter Rückfluss, gab 10 ml Wasser zu und erhitzte noch 1 Std.²⁾. Darauf wurde mit Wasser und Ac versetzt, von unlöslichem abgenutscht und das Filtrat 3mal ausgeäthert. Die mit Wasser gewaschenen Ac-Auszüge wurden in 3 Portionen mit einer Lösung von 50 g (0,125 Mol) NaOH in 250 ml Wasser ausgeschüttelt. Zu den vereinigten, alkalischen Auszügen wurden unter Eiskühlung 68,11 g (0,54 Mol) Dimethylsulfat getropft, die Mischung bei 0° 2 Std. gerührt und über Nacht bei 20° stehengelassen. Die dunkle Lösung stellte man mit konz. HCl sauer und schüttelte mit Ae aus. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man aus Ae-Pe 39,4 g (88,5%) farblose Prismen, Smp. 146–147°; Analyse siehe Tab. 1. – Analog wurde das 5-Äthylthio-Derivat gewonnen.

2-Brom-5-methylsulfonyl-benzoësäure: Zu einer auf 80° erwärmten Lösung von 32,1 g 2-Brom-5-methylthio-benzoësäure in 250 ml Eisessig wurden unter Röhren 52 ml H_2O_2 -Lösung (345 mg H_2O_2 /ml) getropft. Anschliessend erhitzte man 2,5 Std. unter Rückfluss und dampfte im Vakuum zu einem dicken Brcl ein, der mit Pe verrührt und abgenutscht wurde. Aus An-Pe erhielt man 35,3 g

²⁾ Reduktionsmethode siehe [9].

(97%) farblose Prismen, Smp. 212–214°; Analyse siehe Tab. 1. – Analog wurde das 5-Äthylsulfonyl-Derivat gewonnen.

2-Brom-5-dimethylsulfamoyl-benzoësäure: Eine Lösung von 50 g 2-Brom-5-chlorsulfonylbenzoësäure in 250 ml Ae wurde unter Röhren und Eiskühlung in 250 ml einer 40-proz. wässrigen Lösung von Dimethylamin getropft und 1 Std. bei 10° gerührt. Die Mischung wurde im Vakuum stark eingeengt, mit 300 ml Wasser verdünnt und heiß mit Kohle behandelt. Im Filtrat wurde die Säure in der Hitze mit konz. HCl ausgefällt. Nach Abkühlen wurden die Kristalle abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet: aus An-Pe 46,6 g Kristalle, Smp. 177–178° (Lit.: Smp. 176–177,5° [8]); Analyse siehe Tab. 1. – Analog wurden die anderen Sulfonamid-Derivate gewonnen.



Tabelle 1. Hergestellte Brombenzoësäuren der Strukturen R--Br

R	Smp./Lösungsmittel	Bruttoformel	(Mol.-Gew.)	Berechnet %			Gefunden %		
				C	H	N	C	H	N
S·CH ₃	146–147°/Ae-Pe	C ₈ H ₇ BrO ₂ S	(247,1)	38,9	2,9	13,0 ^{a)}	39,1	2,9	12,9 ^{a)}
S·C ₂ H ₅	109–110°/Ae-Pe	C ₉ H ₉ BrO ₂ S	(261,1)	41,4	3,5	12,3	41,3	3,5	12,3
SO ₂ ·CH ₃	212–214°/An-Pe	C ₈ H ₇ BrO ₄ S	(279,1)	34,4	2,5	11,5 ^{a)}	34,5	2,6	11,6 ^{a)}
SO ₂ ·C ₂ H ₅	159–160°/An-Pe	C ₉ H ₉ BrO ₄ S	(293,1)	36,9	3,1	10,9 ^{a)}	37,1	2,8	10,9 ^{a)}
SO ₂ ·NH ₂	232–234°/An-Pe	C ₇ H ₆ BrNO ₄ S	(288,1)	30,0	2,2	5,0	30,4	2,0	5,1
SO ₂ ·NHCH ₃	185–188°/Ae-Pe	C ₈ H ₈ BrNO ₄ S	(294,1)	32,7	2,7	4,8	32,9	2,9	4,9
SO ₂ ·N(CH ₃) ₂	177–178°/An-Pe	C ₉ H ₁₀ BrNO ₄ S	(308,2)	35,1	3,3	4,6	35,2	3,4	4,6
SO ₂ ·N(C ₂ H ₅) ₂	146–147°/An-Pe	C ₁₁ H ₁₄ BrNO ₄ S	(336,2)	39,3	4,2	23,8 ^{b)}	39,5	4,1	23,9 ^{b)}
SO ₂ ·N  -Br	216–218°/An-Pe	C ₁₁ H ₁₂ BrNO ₄ S	(334,2)	39,5	3,6	4,2	39,5	3,9	4,3

^{a)} S ^{b)} Br

2-Brom-5-methylsulfonyl-benzoësäure-(2-hydroxy-anilid) (II; R = SO₂·CH₃): 55,8 g (0,2 Mol) 2-Brom-5-methylsulfonyl-benzoësäure wurden in 400 ml abs. CHCl₃ mit 300 ml Thionylchlorid und 1,5 ml Dimethylformamid 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rückstand (rohes Säurechlorid) mit 50 ml Tolul im Vakuum abdestilliert. Eine Suspension von 21,8 g (0,2 Mol) o-Aminophenol in 600 ml Ae wurde mit einer Lösung von 40,32 g (0,48 Mol) Natriumhydrogencarbonat in 400 ml Wasser versetzt. Unter Röhren wurde bei 10° innerhalb 1 Std. das Säurechlorid in 200 ml abs. CHCl₃ zugetropft. Nach 3 Std. Röhren wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, die Kristalle abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet (58,5 g). Aus An-Pe erhielt man 57,7 g Kristalle, Smp. 181–182°; Analyse siehe Tab. 2. – Analog wurden die anderen Anilide gewonnen. Die für die Synthese des 5-Cyano-anilides II (R = CN) verwendete 2-Chlor-5-cyano-benzoësäure wurde nach [10] erhalten.

2-(2-Benzylxy-anilino)-5-dimethylsulfonyl-benzoësäure (V): 30,8 g (0,1 Mol) 2-Brom-5-dimethylsulfonyl-benzoësäure und 19,9 g (0,1 Mol) o-Benzylxy-anilin [11] wurden in 150 ml i-Amylalkohol mit 20,7 g (0,15 Mol) wasserfreiem K₂CO₃ und einer Spur Cu-Pulver 8 Std. unter Rückfluss erwärmt. Anschliessend destillierte man den i-Amylalkohol mit Wasserdampf ab und schüttelte die alkalische, wässrige Lösung mit Ae aus. Die wässrige Phase wurde mit Kohle behandelt, unter Kühlung mit konz. HCl sauer gestellt und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung gab der CHCl₃-Rückstand aus An-Ae 17,5 g (41%) gelbe, prismatische Kristalle, Smp. 250–253°; IR. (KBr): 3340 cm⁻¹ (NH), 1665 cm⁻¹ (CO).

C₂₂H₂₂N₂O₅S (426,5) Ber. C 61,9 H 5,2 N 6,6% Gef. C 61,8 H 5,1 N 6,5%

2-Cyano-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin-11(10H)-on (I; R = CN): 4,08 g 2-Chlor-5-cyano-benzoësäure-(2-hydroxy-anilid) wurden mit 2 g wasserfreiem K₂CO₃ in 100 ml i-Amylalkohol 6 Std. unter Röhren und Rückfluss erhitzt. Darauf destillierte man den i-Amylalkohol mit Wasserdampf ab, stellte die wässrige Suspension mit verd. NaOH stark alkalisch und nutzte die Substanz ab (3,1 g). Aus An erhielt man 1,9 g Nadeln, Smp. 263–264°. IR. (KBr): 3160 cm⁻¹ (NH); 2240 cm⁻¹ (CN); 1670 cm⁻¹ (CO). Analyse siehe Tab. 3.



R	Hlg	Smp./Lösungsmittel	Bruttoformel	(Mol.-Gew.)	Berechnet %			Gefunden %		
					C	H	N	C	H	N
NO ₂	Cl	189–192°/An-Pe ^{a)}	C ₁₃ H ₉ ClN ₂ O ₄	(292,7)	53,4	3,1	9,6	53,7	3,3	9,4
CN	Cl	186–187°/An-Pe	C ₁₄ H ₉ CIN ₂ O ₂	(272,7)	61,7	3,3	10,3	61,6	3,5	10,4
SO ₂ ·CH ₃	Br	181–182°/An-Pe	C ₁₄ H ₁₂ BrNO ₄ S	(370,2)	45,4	3,3	3,8	45,8	3,4	3,8
SO ₂ ·C ₂ H ₅	Br	168–169°/An-Pe	C ₁₅ H ₁₄ BrNO ₄ S	(384,3)	46,9	3,7	20,8 ^{b)}	46,9	3,9	21,0 ^{b)}
SO ₂ ·N(CH ₃) ₂	Br	168–170°/Ae-Pe	C ₁₅ H ₁₅ BrN ₂ O ₄ S	(399,3)	45,1	3,8	7,0	45,2	3,9	7,1
SO ₂ ·N(C ₂ H ₅) ₂	Br	150–151°/An-Pe	C ₁₇ H ₁₉ BrN ₂ O ₄ S	(427,3)	47,8	4,5	6,6	47,9	4,6	6,5
SO ₂ ·N(—) ₂	Br	163–165°/An-Pe	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂ O ₄ S	(425,3)	48,0	4,0	6,6	47,6	4,2	—

^{a)} Lit.: Smp. 189–192° [3] u. 191–192° [4]

^{b)} Br

2-Methylsulfonyl-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin-11(10H)-on (I; R = SO₂·CH₃). — 1. Aus I (R = S·CH₃): 12,9 g 2-Methylthio-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin-11(10H)-on wurden in 260 ml Eisessig auf ca. 80° erhitzt. Innerhalb 2 Std. wurden unter Röhren 20 ml H₂O₂-Lösung (345 mg H₂O₂/ml) in 30 ml Eisessig zugetropft; anschliessend erhitzte man 1,5 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen nutzte man die Kristalle ab, die mit wenig Ae gewaschen wurden: 11,8 g Nadeln, Smp. 240–242°. Das Filtrat wurde im Vakuum stark eingeengt und der Kristallbrei mit Ae abgenutscht (1,5 g Nadeln, Smp. 240–242°). Aus An unter Zusatz von Kohle erhielt man 12,7 g Prismen, Smp. 242–244°; IR. (KBr): 3170 cm⁻¹ (NH), 1660 cm⁻¹ (CO).

C₁₄H₁₁NO₄S (289,3) Ber. C 58,1 H 3,8 N 4,8% Gef. C 58,0 H 4,0 N 4,7%

2. Aus II (R = SO₂·CH₃; Hlg = Br): a) Eine Lösung von 5,5 g 2-Brom-5-methylsulfonylbenzoësäure-(2-hydroxy-anilid) und 0,78 g NaOH in 100 ml Wasser wurde 20 Std. auf 70–80° erwärmt, wobei das Lactam auskristallisierte. Nach Abkühlen wurde es abgenutscht, mit Wasser gewaschen, getrocknet (2,8 g) und in An mit Kohle behandelt. Aus An-Pe erhielt man 2,71 g (63%) gelbliche Prismen, Smp. 242–244°; Misch-Smp. mit den unter 1. erhaltenen Kristallen ohne Depression, IR. gleich. Analyse siehe Tab. 3. — Analog wurden erhalten: I, R = NO₂ (85%); I, R = SO₂·N(CH₃)₂ (43%) und I, R = CN (9%).

b) Zu einer Suspension von 0,96 g (0,04 Mol) NaH in 100 ml abs. Ae wurde unter Röhren und Einleiten von N₂ eine Lösung von 14,8 g (0,04 Mol) 2-Brom-5-methylsulfonyl-benzoësäure-(2-hydroxy-anilid) in 70 ml N-Methylpyrrolidon getropft. Darauf wurde der Ae abdestilliert und die Mischung 2 Std. auf 150° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit viel Wasser verdünnt, auf 0° gekühlt, die Kristalle abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet (10,6 g). Aus An-Pe erhielt man 9,5 g (82%) Prismen, Smp. 241–243°; Misch-Smp. mit den unter 1. erhaltenen Kristallen ohne Depression, IR. gleich. Aufarbeitung der Mutterlaugenrückstände (1,1 g) siehe unten.

N,N-Dimethyl-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin-11(10H)-on-2-sulfonamid (I; R = SO₂·N(CH₃)₂): Zu einer Suspension von 4,32 g (0,18 Mol) NaII in 300 ml abs. Ae wurde unter Röhren und Einleiten von N₂ eine Lösung von 72 g (0,18 Mol) 2-Brom-5-dimethylsulfamoyl-benzoësäure-(2-hydroxy-anilid) in 500 ml N-Methylpyrrolidon getropft. Darauf wurde der Ae abdestilliert und die Mischung 2 Std. auf 150° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit viel Wasser verdünnt; die Kristalle wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus An erhielt man 40 g (70%) Prismen, Smp. 246–247°; IR. (KBr): 3180 cm⁻¹ (NH), 1665 cm⁻¹ (CO); Analyse siehe Tab. 3. Untersuchung der Mutterlaugenrückstände (6,5 g) siehe unten. — Analog wurden die andren Lactame der Tab. 3 gewonnen.

N,N-Dimethyl-dibenz[b,e]-1,4-oxazepin-11(5H)-on-2-sulfonamid (III; R = SO₂·N(CH₃)₂). — a) 6,5 g Mutterlaugenrückstände von I (R = SO₂·N(CH₃)₂) wurden mehrmals aus An umkristalli-

siert. Man erhielt 0,15 g gelbe, in Ae schwerlösliche Prismen, Smp. 271–272°; IR. (KBr): 3360 cm⁻¹ (NH), 1690 cm⁻¹ (CO). Untersuchung der Mutterlaugenrückstände (6,2 g) siehe unten.

$C_{15}H_{14}N_2O_4S$	Ber. C 56,6	H 4,4	N 8,8	S 10,1%
(318,3)	Gef. , , 56,9	, , 4,4	, , 8,6	, , 10,1%

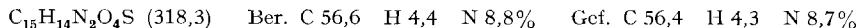
b) Aus VI ($R = SO_2 \cdot N(CH_3)_2$): 3,2 g 5-Dimethylsulfamoyl-2-(2-hydroxy-anilino)-benzoësäure in 200 ml abs. Acetonitril wurden unter Rühren mit einer Lösung von 2,4 g Dicyclohexyl-carbodiimid in 100 ml abs. Acetonitril versetzt, wobei sich sofort Dicyclohexylharnstoff abschied. Nach 15 Std. Stehen bei 20° wurde die Mischung auf ca. 60° erwärmt; der Harnstoff wurde abgenutscht und das Filtrat im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde in heissem An aufgenom-



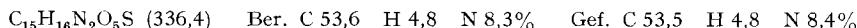
R	Smp./Lösungsmittel	Bruttoformel	(Mol.-Gew.)	Berechnet %			Gefunden %		
				C	H	N	C	H	N
NO ₂	262–263°/An ^{a)}	C ₁₃ H ₈ N ₂ O ₄	(256,2)	60,9	3,2	10,9	61,1	3,3	11,0
CN	263–264°/An-Ae	C ₁₄ H ₈ N ₂ O ₂	(236,2)	71,2	3,4	11,9	70,9	3,4	11,8
SO ₂ ·CH ₃	242–244°/An-Ae	C ₁₄ H ₁₁ NO ₄ S	(289,3)	58,1	3,8	4,8	58,3	4,0	4,9
SO ₂ ·C ₂ H ₅	213–214°/An-Ae	C ₁₅ H ₁₃ NO ₄ S	(303,3)	59,4	4,3	4,6	59,3	4,4	4,7
SO ₂ ·N(CH ₃) ₂	246–247°/An-Ac	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	(318,4)	56,6	4,4	8,8	56,4	4,4	8,8
SO ₂ ·N(C ₂ H ₅) ₂	216–217°/An-Pe	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	(346,4)	58,9	5,2	8,1	59,0	5,3	8,2
SO ₂ ·N[CH ₂]	256–257°/An-Pe	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	(344,4)	59,3	4,7	8,1	59,1	4,8	8,0

^{a)} Lit.: Smp. 258–260° [3] u. 260–262° [4]

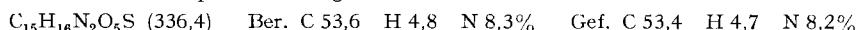
men, ausgefallener Harnstoff abgenutscht, und das Filtrat im Vakuum zur Trockne gebracht. Aus dem Rückstand wurde der restliche Harnstoff durch Sublimation bei 160–170°/0,01 Torr möglichst entfernt. Der Rückstand gab aus An 2,1 g (69%) gelbe Prismen, Smp. 273–274°; Misch-Smp. mit den unter a) erhaltenen Kristallen ohne Depression, IR. gleich.



2-(2-Hydroxy-anilino)-5-dimethylsulfamoyl-benzoësäure (VI; $R = SO_2 \cdot N(CH_3)_2$). – a) Aus III (R = SO₂·N(CH₃)₂): Die kristallisierten Mutterlaugenrückstände (6,2 g oben) wurden in 0,1N NaOH gelöst, kurz auf ca. 60° erwärmt und vom Lactam I abgenutscht. Das Filtrat stellte man mit konz. HCl sauer und schüttelte mit Ae aus. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Rückstand der organischen Phase aus Ae-Pe 2,3 g (ca. 4% ber. auf Anilid II; R = SO₂·N(CH₃)₂; Hlg = Br) Kristalle, Smp. 208–210°, FeCl₃-Reaktion positiv; IR. (KBr): 3450 cm⁻¹ (OH), 3330 cm⁻¹ (NH), 1675 cm⁻¹ (CO).

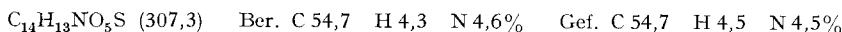


b) Aus V: Eine Lösung von 11 g 2-(2-Benzyloxy-anilino)-5-dimethylsulfamoyl-benzoësäure in 600 ml Alkohol wurde mit 2 g 5-proz. Pd-Kohle bei 20°/Normaldruck hydriert (H₂-Aufnahme 620 ml). Es wurde vom Katalysator abgenutscht und das Filtrat im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand gab aus Ac-Pe 6,5 g Kristalle, Smp. 209–211°; Misch-Smp. mit der unter a) erhaltenen Substanz ohne Depression, IR. gleich.

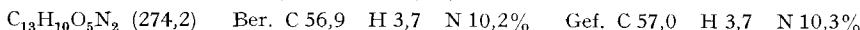


2-(2-Hydroxy-anilino)-5-methylsulfonyl-benzoësäure (VI; R = SO₂·CH₃): 1,1 g Mutterlaugenrückstände von I (R = SO₂·CH₃; Versuch 2b) wurden mit 50 ml 2N KOH 5 Min. zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen von wenig I (R = SO₂·CH₃) abgenutscht. Das Filtrat wurde mit Ae ausgeschüttelt, die alkalische Phase mit konz. HCl sauer gestellt und erschöpfend mit Ae-CHCl₃ (10+1) ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde 3mal mit verd. NaHCO₃-Lösung extrahiert, diese mit konz. HCl sauer gestellt und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung gab

der CHCl_3 -Rückstand aus An-Pe 0,41 g (3,4% ber. auf Anilid II; R = SO_2CH_3 ; Hlg = Br) gelbe, prismatische Kristalle, Smp. 259–263°; IR. (KBr): 3390 cm^{-1} (OH), 3300 cm^{-1} (NH), 1670 cm^{-1} (CO).

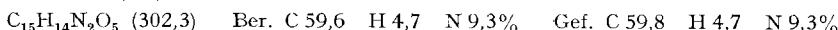


2-(2-Hydroxy-anilino)-5-nitro-benzoësäure (VI; R = NO_2): 15 g 2-Nitro-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin-11(10H)-on (I; R = NO_2) wurden in einer Lösung von 15 g KOH in 180 ml Wasser und 300 ml Dioxan 24 Std. unter Rückfluss erhitzt (nach 8 Std. war immer noch unverändertes Lactam I vorhanden). Die Lösung wurde im Vakuum stark eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und unter Zusatz von Kohle klar filtriert. Die wässrige Lösung stellte man mit konz. HCl sauer, nutschte die auskristallisierte Substanz ab, die mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde (15 g). Aus An-Pe erhielt man 6,4 g (40%) gelbe, prismatische Kristalle, Smp. 251–253°; IR. (KBr): 3400 cm^{-1} (OH), 3330 cm^{-1} (NH), 1615 cm^{-1} (CO).

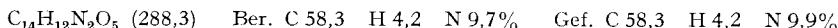


Die Mutterlaugenrückstände zeigten im Dünnenschichtchromatogramm [Kieselgel SI, 254; CHCl_3 -Eisessig (9:1)] noch eine zweite Verbindung, die nicht isoliert wurde.

2-(2-Methoxy-anilino)-5-nitro-benzoësäure und ihr Methylester: Zu einer Lösung von 5,2 g 2-(2-Hydroxy-anilino)-5-nitro-benzoësäure (VI; R = NO_2) und 3,2 g NaOH in 150 ml Wasser wurden unter Röhren 7,2 g Dimethylsulfat getropft. Nach 2 Std. Röhren bei 20°, wobei der Methylester auskristallisierte, wurde mit 15 ml konz. NaOH 6 Std. unter Rückfluss erhitzt, heiß abgenutscht und die mit Wasser gewaschenen, gelben Kristalle getrocknet (1 g; Smp. 248–253°). Aus Acetonitril unter Zusatz von Kohle erhielt man 0,6 g in den üblichen organischen Lösungsmitteln schwer lösliche, gelbe prismatische Nadeln des *Methylesters*. Smp. 253–254°; IR. (KBr): 3350 cm^{-1} (NH), 1660 cm^{-1} (CO).



Das alkalische Filtrat (oben) wurde mit konz. HCl sauer gestellt, die ausgeschiedene *Säure* abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet (3,9 g; Smp. 220–235°). Die Kristalle wurden in An gelöst und mit Kohle behandelt. Aus An-Ae erhielt man 2,7 g hellgelbe Prismen, Smp. 249–250°; IR. (KBr): 3300 cm^{-1} (NH), 1625/1635 cm^{-1} (CO).



LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. SCHMUTZ, F. HUNZIKER, G. STILLE & H. LAUENER, Chim. thérapeut. 1967, 424 [Chem. Abstr. 69, 1551s (1968)].
- [2] J. SCHMUTZ, F. KÜNZLE, F. HUNZIKER & A. BÜRKI, Helv. 48, 336 (1965).
- [3] Neth. Appl. 6608671 (CIBA) [Chem. Abstr. 67, 90856 u (1967); siehe Korrektur Chem. Abstr. 68, 49667r (1968)].
- [4] C. F. HOWELL, R. A. HARDY, JR. & N. Q. QUINONES, Belg. Pat. 692749 (AMER. CYANAMID), 17.7.1967.
- [5] K. NAGARAJAN, C. L. KULKARNI & A. VENKATESWARLU, Indian J. Chemistry 6, 225 (1968).
- [6] S. RAINES, C. A. KOVACS, S. GOLDSTEIN & F. P. PALOPOLI, J. med. Chemistry 11, 895 (1968).
- [7] J. F. BUNNETT & R. E. ZAHLER, Chem. Reviews 49, 362 (1951).
- [8] B. M. BLOOM & J. F. MUREN, Belg. Pat. 647066 [Chem. Abstr. 63, 11512g (1965)].
- [9] A. W. WAGNER, Chem. Ber. 99, 375 (1966).
- [10] A. A. GOLDBERG, W. KELLY & F. HAYNES, J. chem. Soc. 1947, 637.
- [11] L. D. FREEDMAN, G. O. DOAK & E. L. PETIT, J. org. Chemistry 25, 140 (1960).