

### 7-Chlor-5-phenyl-1,9-trimethylen-1,4-benzodiazepin-2-on

HANS P. HÄRTER und SVEN LIISBERG

*Leo Pharmaceutical Products, Ballerup, Dänemark*

Auf der Suche nach neuen Anticonvulsivas mit Benzodiazepin-Struktur synthetisierten wir 7-Chlor-5-phenyl-1,9-trimethylen-1,4-benzodiazepin-2-on (IV). Diese neue Verbindung steht in naher struktureller Verwandtschaft zu Diazepam® (V), besitzt aber bedeutend schwächere pharmakologische Wirkung.

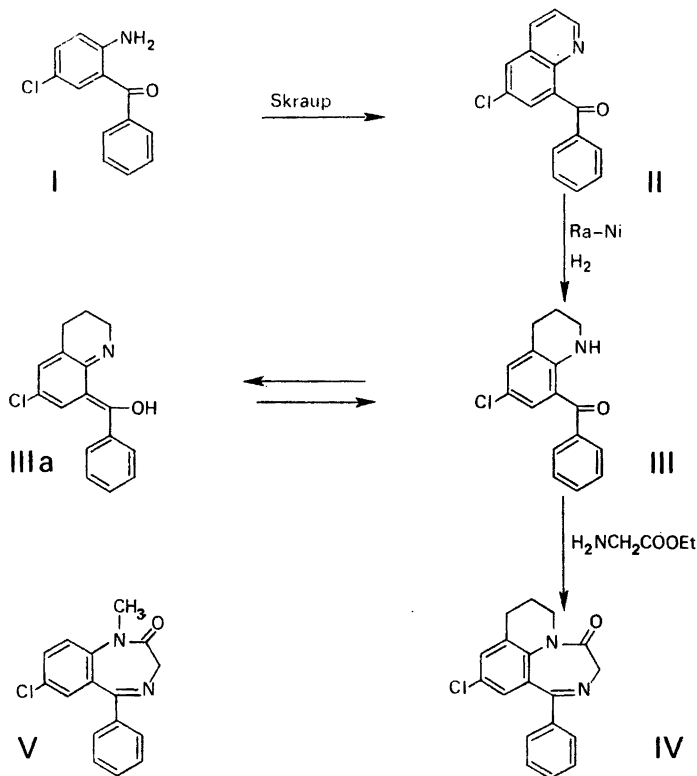


Tabelle 1.

Stoff	Smp. (°C)	Farbe	IR (cm <sup>-1</sup> )	umkrist.
II	129–130	hellbeige	1660 (C=O)	MeOH, Aether
III	99–101	gelb	1620 (C=N–)	MeOH
IV	187–189	weiss	1685 1615 (schwach)	MeOH

*Bemerkungen.* Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden in 0,5 % KBr aufgenommen. Die beschriebenen Stoffe zeigten korrekte C, H, Cl und N-Analysen.

Die Synthese von (IV) gelang wie folgt: 2-Amino-5-chlorbenzophenon (I),<sup>1</sup> aus welchem (V) aufgebaut wird,<sup>2</sup> liess sich mittels einer modifizierten Chinolinsynthese nach Skraup—von Campbell *et al.*<sup>3</sup> zur Herstellung von 8-Carboxychinolin benützt—zu 45 % in 5-Chlor-8-benzoylchinolin (II) überführen. (Andere 2-Aminobenzophenone scheinen bisher nicht nach Skraup umgesetzt worden zu sein, dagegen einige 4-Aminobenzophenone<sup>4</sup>). Die Hydrierung von (II) mit Raney-Nickel in EtOH bei Normaldruck verlief rasch und führte in 80 % Ausbeute zu 6-Chlor-8-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (III). Trotz wiederholter Versuche unter verschiedenen Bedingungen liess sich (III) mit Bromacetyl-bromid nicht in das entsprechende *N*-Bromacetyl-Derivat überführen. Dies, und die ungewöhnlich langwellige Lage der CO-Bande im IR-Spektrum deuten auf das Vorliegen der tautomeren Form (IIIa) hin. Dagegen führte der Umsatz von (III) mit kochendem Essigsäureanhydrid/Pyridin glatt zu 6-Chlor-8-benzoyl-1-acetyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin vom Smp. 118–119°C. (IR-Spektrum: C=O 1650 cm<sup>-1</sup> und 1665 cm<sup>-1</sup> für CH<sub>3</sub>CON<).

Zur Synthese von (IV) wurde (III) mit 4,6 Mol Glycinaethylester-hydrochlorid und katalytischen Mengen Piperidin während 50 Std. in Pyridin gekocht. Den schwarzen Verdampfungsrückstand schüttelte man mit verd. Salzsäure und Aether. Aus dem Letzteren gewann man so 77 % an nicht umgesetztem (III) zurück. Durch Alkalisieren der sauren Phase erhielt man das rohe (IV). Die Ausbeute an reinem Stoff betrug 18 % d. Th.

1. Sternbach, L. H., Reeder, E., Keller, O. und Metlesics, W. *J. Org. Chem.* **26** (1961) 4488.
2. Sternbach, L. H., Fryer, R. J., Metlesics, W., Reeder, E., Sach, G., Saucy, G. und Stempel, A. *J. Org. Chem.* **27** (1962) 3788.
3. Campbell, K. N., Kerwin, J. F., LaForge, R. A. und Campbell, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **68** (1948) 1844.
4. Diesbach, H., Pugin, A., Morard, F., Nowaczinski, W. und Dessibourg, J. *Helv. Chim. Acta* **35** (1952) 2322.

Eingegangen am 22. November 1968.

## Separation of *Allium* Sulfur Amino Acids and Peptides by Thin-Layer Electrophoresis and Thin-Layer Chromatography

BENGT GRANROTH

Laboratory of the Foundation for Chemical Research, Biochemical Research Institute, Helsinki, Finland

In the course of an investigation of the sulfur metabolism in *Allium* species it was found necessary to develop an improved method for the analysis of sulfur amino acids and peptides. Using large amounts of plant material and time-consuming preparative methods, it has been possible to isolate a great number of onion sulfur compounds in this laboratory, and also to determine their structure.<sup>1</sup> After knowledge about the composition of onion in this way has been obtained, the rapid determination of these compounds on a micro scale has become important. The previously used two-dimensional paper chromatography<sup>2-4</sup> is rather time-consuming and does not allow the separation of all such compounds without decomposition, and paper chromatographic separation of some isomers has been difficult or even impossible. Consequently, there was a need for a more sensitive, rapid and non-artefact-producing method for the analysis of these compounds from plant extracts.

In two-dimensional separations, high-voltage electrophoresis in the first direction eliminates the need for removal of carbohydrates and salts from the extracts, thus making any initial ion exchange procedure unnecessary. Thin-layer technique improves the sensitivity about 50 times. Nybom separated plant amino acids by a two-dimensional thin-layer technique involving electrophoresis in the first direction.<sup>5</sup> Bielecki and Turner worked out an improved procedure including facilities for quantitative determination (ninhydrin reaction), autoradiography and heterogeneous liquid scintillation counting.<sup>6</sup> The present method for analysis of *Allium* sulfur compounds is essentially an adaptation of the procedure of Bielecki and Turner. However, several modifications have been made. Extraction and separation is rapid (two working days), no alkaline conditions are involved, and the use of tem-