

Hisao Yamamoto, Shigeho Inaba, Toshiyuki Hirohashi und Kikuo Ishizumi

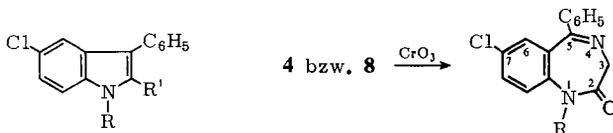
Benzodiazepine, 2¹⁾

Notiz über ein neues Verfahren zur Herstellung von 1.4-Benzodiazepin-Derivaten aus 2-Aminomethyl-indol-Derivaten

Aus der Firma Sumitomo Chemical Co., Ltd., Osaka, Japan

(Eingegangen am 19. Juni 1968)

Wir fanden, daß Oxydation der 2-Aminomethyl-indol-Derivate **4** bzw. **8** mit Chromsäure in Eisessig in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden 1.4-Benzodiazepin-Derivaten (**9**, **10**) führt. Diese sind identisch (Misch-Schmp. und IR-Spektrum) mit den Verbindungen, die von Reeder und Mitarbb.²⁾ aus 2-Bromacetamino-benzophenon-Derivaten und einer Lösung von Ammoniak in Äthanol synthetisiert wurden.



	R	R'		R	R'		R						
1	H	CO ₂ C ₂ H ₅	5	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	<table border="1"> <tr> <th></th> <th>R</th> </tr> <tr> <td>9</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>CH₃</td> </tr> </table>		R	9	H	10	CH ₃	
	R												
9	H												
10	CH ₃												
2	H	CO ₂ H	6	CH ₃	CO ₂ H								
3	H	CONH ₂	7	CH ₃	CONH ₂								
4	H	CH ₂ NH ₂	8	CH ₃	CH ₂ NH ₂								

Die Reaktionen zu **9** und **10** verlaufen glatt bei Raumtemperatur ohne Bildung von Nebenprodukten. Neben Ausgangsverbindung und Endprodukt konnten dünn-schichtchromatographisch lediglich Zwischenprodukte nachgewiesen werden. Die Ausgangsverbindung ist nach 5 bis 6 Stunden fast ganz verschwunden, gleichzeitig entsteht das Endprodukt in fast quantitativer Ausbeute (dünn-schichtchromatographischer Nachweis).

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden in Kapillarröhrchen ermittelt und sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden in Äthanol mit einem Simadzu SV-50-A Spektrophotometer und die IR-Spektren mit einem Perkin Elmer 125 Spektrophotometer aufgenommen.

5-Chlor-3-phenyl-indol-carbonsäure-(2)-äthylester (**1**): Aus 12.8 g *p*-Chlor-anilin und 22 g Benzylacetessigsäure-äthylester nach Hughes und Lions³⁾ Ausb. 19.4 g (71%) **1** vom Schmp. 172–176°. Aus Isopropylalkohol Nadeln vom Schmp. 178–180°.

IR (KBr): 3318, 1683/cm.

UV: λ_{max} 240 (36200), 304 mμ (16400).

C₁₇H₁₄ClNO₂ (299.8) Ber. C 68.12 H 4.71 Cl 11.83 N 4.67

Gef. C 68.22 H 4.90 Cl 11.68 N 4.67

¹⁾ I. Mitteil.: H. Yamamoto, S. Inaba, M. Nakao und I. Maruyama, Chem. & pharm. Bull. [Tokyo], im Druck.

²⁾ L. H. Reeder, G. Sach, G. Saucy und A. Stempel, J. org. Chemistry **27**, 3788 (1962).

³⁾ G. K. Hughes und F. Lions, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales **71**, 475 (1938).

5-Chlor-3-phenyl-indol-carbonsäure-(2) (**2**): 8.2 g **1** werden 2 Stdn. in 120 ccm 2.7proz. Äthanol. KOH-Lösung unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der dunkle Rückstand in 30 ccm Wasser gelöst. Beim Kochen dieser Lösung mit konz. Salzsäure entsteht ein farbloser Niederschlag. Dieser wird abgesaugt, mit Wasser sorgfältig gewaschen und getrocknet. Ausb. 7.2 g (97%), Schmp. 227–228°. Aus Benzol farblose Prismen mit Schmp. 234–235°.

IR (KBr): 3450, 3416, 1665/cm.

UV: λ_{\max} 240 (37000), 302 m μ (13600).

$C_{15}H_{10}ClNO_2$ (271.7) Ber. C 66.31 H 3.71 Cl 13.05 N 5.16

Gef. C 66.70 H 3.73 Cl 13.06 N 5.37

5-Chlor-3-phenyl-indol-carbonsäure-(2)-amid (**3**): Eine Mischung von 6.0 g **2**, 120 ccm wasserfreiem Benzol und 150 g *Thionylchlorid* wird 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand (6.4 g) in 150 ccm wasserfreiem Äther aufgenommen. Nach Abfiltrieren von ungelöster Substanz wird unter Köhlen gasförmiges *Ammoniak* im Überschuß eingeleitet und die Ätherlösung anschließend auf die Hälfte eingedampft. Nach dem Erkalten werden die gebildeten Kristalle abgesaugt, sorgfältig mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 5.8 g (97%), Schmp. 217–219°. Aus Benzol Nadeln mit Schmp. 220–222°.

IR (KBr): 3458, 3250, 1650, 1592/cm.

$C_{15}H_{11}ClN_2O$ (270.7) Ber. Cl 13.10 N 10.35 Gef. Cl 12.89 N 10.04

5-Chlor-2-aminomethyl-3-phenyl-indol (**4**): 3.5 g **3** werden langsam in eine Suspension von 2.0 g *LiAlH₄* in 200 ccm trockenem Äther eingetragen und 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird Wasser zugefügt, gekocht und nach Abkühlen die Ätherschicht abgetrennt. Beim Durchschütteln der Ätherschicht mit 10proz. Salzsäure entstehen farblose Nadeln, die abgesaugt und getrocknet werden. Ausb. 3.2 g (84%) *Hydrochlorid* vom Schmp. 212–218° (Zers.). Aus Äthanol Schmp. 222–224° (Zers.).

IR (KBr): 3360, 2970, 1605/cm.

UV: λ_{\max} 228 (37400), 234 (37100), 266 m μ (10800).

$C_{15}H_{14}ClN_2$]Cl (293.2) Ber. C 61.45 H 4.81 Cl 24.18 N 9.55

Gef. C 61.25 H 4.60 Cl 24.16 N 8.96

Durch Versetzen mit verd. *Natronlauge* wird die freie Base **4** erhalten. Aus wäbr. Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 124–125°.

UV: λ_{\max} 232 (29700), 237 (27800), 272 m μ (11000).

$C_{15}H_{13}ClN_2$ (256.7) Ber. C 70.18 H 5.10 Cl 13.81 N 10.91

Gef. C 70.64 H 4.97 Cl 13.63 N 10.87

7-Chlor-2-oxo-5-phenyl-2.3-dihydro-1H-1.4-benzodiazepin (**9**): In eine Lösung von 1.0 g **4** in 10 ccm Eisessig wird unter Rühren bei Raumtemp. 1.0 ccm einer wäbr. Lösung von 1.0 g *Chromsäureanhydrid* getropft. Man rührt anschließend 5 Stdn. bei Raumtemp. weiter. Dann werden 20 ccm Wasser zugefügt, mit 28proz. wäbr. Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. chromatographiert man den Rückstand von 0.95 g an 50 g Silicagel. Beim Eluieren mit Essigester erhält man 0.7 g **9** vom Schmp. 206–210°. Misch-Schmp. und IR-Vergleich zeigen die Identität mit authent. Material²⁾.

IR (KBr): 3200, 3100, 1682/cm.

5-Chlor-1-methyl-3-phenyl-indol-carbonsäure-(2)-äthylester (**5**): Zur Mischung von 21.0 g **1** in 288 ccm Aceton und 7.84 g *Kaliumhydroxid* in 4.8 ccm Wasser werden unter Rühren

13.25 g *Dimethylsulfat* getropft. Dann kocht man 1 Stde. unter Rückfluß, destilliert i. Vak. das Lösungsmittel ab und extrahiert den Rückstand mit Benzol. Nach Abdestillieren des Benzols wird mit 10 ccm Äthanol versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 18.6 g (84.6%), Schmp. 80–84°. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Äthanol schmelzen die farblosen Nadeln bei 88–89°.

IR (KBr): 1695/cm.

UV: λ_{\max} 242 (35000), 302 m μ (14600).

$C_{18}H_{16}ClNO_2$ (313.8) Ber. C 68.90 H 5.14 Cl 11.30 N 4.46
Gef. C 68.88 H 4.86 Cl 11.26 N 4.91

5-Chlor-1-methyl-3-phenyl-indol-carbonsäure-(2) (6): Entsprechend 2 aus 9.3 g 5. Ausb. 8.5 g (quantitativ), Schmp. 220–220.5° (Zers.).

IR (KBr): 1672/cm.

UV: λ_{\max} 242 (33000), 303 m μ (12600).

$C_{16}H_{12}ClNO_2$ (285.7) Ber. C 67.27 H 4.23 N 4.90 Gef. C 67.51 H 4.18 N 4.67

5-Chlor-1-methyl-3-phenyl-indol-carbonsäure-(2)-amid (7): Entsprechend 3 aus 4.7 g 6; Ausb. 4.4 g (94%), Schmp. 191–192°.

IR (KBr): 3458, 3320, 1655, 1604/cm.

UV: λ_{\max} 238 (29900), 300 m μ (10400).

$C_{16}H_{13}ClN_2O$ (284.8) Ber. C 67.48 H 4.60 Cl 12.45 N 9.83
Gef. C 67.68 H 4.46 Cl 12.41 N 9.67

5-Chlor-1-methyl-2-aminomethyl-3-phenyl-indol-hydrochlorid (8·HCl): Entsprechend 4 aus 5.2 g 7. Ausb. 5.1 g (91%), Schmp. 243° (Zers.) (aus Äthanol).

IR (KBr): 2920, 1605/cm.

UV: λ_{\max} 232 (s) (36000), 237 (37300), 267 m μ (9600).

$C_{16}H_{16}ClN_2Cl$ (307.2) Ber. C 62.56 H 5.25 Cl 23.08 N 9.11
Gef. C 62.74 H 5.09 Cl 22.55 N 8.82

7-Chlor-2-oxo-1-methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin (10): Eine Lösung von 3.0 g *Chromsäureanhydrid* in 3.0 ccm Wasser wird unter Rühren bei 20–30° zu einer Suspension von 3.38 g 8·HCl in 30 ccm Eisessig getropft und 12 Stdn. bei Raumtemp. weitergerührt. Dann tropft man das Reaktionsgemisch unter Kühlung bei 0–10° in 160 ccm einer 10.5proz. Ammoniaklösung. Die Mischung wird dreimal mit je 50 ccm CCl₄ extrahiert, die vereinigten Auszüge werden mit 50 ccm Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit 15 g Natriumsulfat rührt man 10 Min. mit 0.2 g Aktivkohle. Anschließend wird abgesaugt, mit wenig CCl₄ gewaschen und dann i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird zweimal aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhält 2.21 g (70.5%) hellgelbe Prismen vom Schmp. 131–133°. Misch-Schmp. und IR-Vergleich zeigen die Identität mit authent. Material²⁾.

IR (KBr): 1684/cm.

UV: λ_{\max} 229 (32200), 316 m μ (2100).

$C_{16}H_{13}ClN_2O$ (284.7) Ber. C 67.50 H 4.60 Cl 12.45 N 9.83
Gef. C 67.14 H 4.32 Cl 12.54 N 9.78

Aus den vereinigten Mutterlaugen der Umkristallisation konnten weitere 0.26 g (8.3%) gelbe Prismen vom Schmp. 126–130° isoliert werden.