

Karl-Heinz Wünsch, Hartmut Dettmann¹⁾ und Solveig Schönberg

Benzokondensierte 7-Ring-Heterocyclen, III²⁾

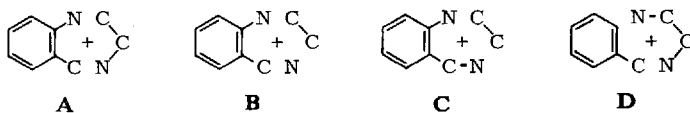
Synthese und Cyclisierung von *N*-Aryl-*N'*-aroyl-äthylendiaminen

Aus der Sektion Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 24. Juni 1969)

N-Aryl-*N'*-aroyl-äthylendiamine (**2**) lassen sich in guter Ausbeute durch Ringspaltung von 1-Aroyl-aziridinen (**1**) mit primären oder sekundären aromatischen Aminen darstellen. Ihre Dehydratisierung mit Polyphosphorsäureester führt in Abhängigkeit vom eingesetzten Amin zu 1.2-Diaryl- Δ^2 -imidazolin (**5**) oder 2.3-Dihydro-1*H*-1.4-benzodiazepinen (**7**). Das Auftreten weiterer Reaktionsprodukte wird diskutiert.

Seit der Entdeckung der psychoaktiven Eigenschaften von 1.4-Benzodiazepin-Derivaten gehört dieses Ringsystem zu den meist untersuchten 7gliedrigen Heterocyclen. Die zahlreichen Darstellungsmethoden, die in den letzten Jahren beschrieben wurden, lassen sich auf einige wenige Syntheseprinzipien (A–E) zurückführen. Praktische Bedeutung besitzen z. B. die Reaktionen aromatischer *o*-Amino-ketone bzw. -benzoesäure-Derivate mit α -Amino-car-



bonsäureestern (entspr. A)^{3,4)}, α -Halogen-acylhalogeniden und Ammoniak (entspr. B)^{3,5)} sowie mit Äthylenimin (entspr. A)⁶⁾. Auch die einstufige Synthese von 1.4-Benzodiazepinen aus Anthranilsäureamid und Acetylendicarbonsäureester⁷⁾ und die Ringerweiterung geeigneter Chinazolin-3-oxide⁸⁾ gehören zum Syntheseprinzip B. Nach C verläuft u. a. die Um-

1) H. Dettmann, Diplomarb., Univ. Greifswald 1968.

2) II. Mitteil.: K.-H. Wünsch und A. Ehlers, Chem. Ber. 102, 1869 (1969).

3) L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sach, G. Saucy und A. Stempel, J. org. Chemistry 27, 3788 (1962).

4) P. M. Carabateas und L. H. Harris, J. med. pharmac. Chem. 9, 6 (1966).

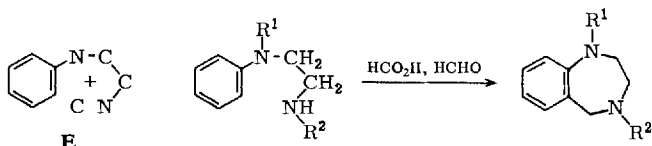
5) M. Uskoković, J. Iacobelli und W. Wenner, J. org. Chemistry 27, 3606 (1962); C.-M. Lee, J. heterocycl. Chemistry 1, 235 (1964).

6) L. H. Sternbach, E. Reeder und G. A. Archer, J. org. Chemistry 28, 2456 (1963).

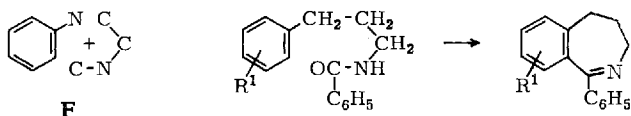
7) N. D. Heindel, V. B. Fish und T. F. Lemke, J. org. Chemistry 33, 3997 (1968).

8) L. H. Sternbach und E. Reeder, J. org. Chemistry 26, 1111 (1961); L. H. Sternbach, E. Reeder, O. Keller und W. Metlesics, ebenda 26, 4488 (1961); L. H. Sternbach und E. Reeder, ebenda 26, 4936 (1961).

setzung von tosylierten *o*-Amino-benzylaminen mit Äthylenbromid⁹⁾, nach **D** die Reaktion aktivierter aromatischer *o*-Halogenketone mit Äthylendiaminen¹⁰⁾, während der Einbau des C-Atoms in 5-Stellung (entspr. **E**) bisher lediglich in einem Fall gelang¹¹⁾:



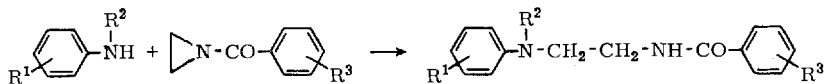
Einem neuen Syntheseprinzip (**F**) entspricht die im folgenden beschriebene Cyclisierung von *N*-Aryl-*N'*-aroyl-äthylendiaminen (**2**)¹²⁾. Auf die Möglichkeit der Anwendung der *Bischler-Napieralski*-Reaktion zur Synthese benzokondensierter 7-Ring-Heterocyclen wiesen *Kanaoka* und Mitarbb.¹³⁾ hin, die auf diesem Wege 4,5-Dihydro-3*H*-2-benzazepin-Derivate erhielten.



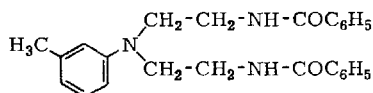
Die Darstellung der offenkettigen Ausgangsverbindungen **2** gelingt durch Umsetzung primärer oder sekundärer Amine bei Raumtemperatur und ohne Lösungsmittel mit 1-Aroyl-aziridinen (**1a–d**), die aus Äthylenimin und Säurehalogenid in Gegenwart einer Base¹⁴⁾ bzw. aus Äthylenimin und Isatosäureanhydrid¹⁵⁾ zugänglich sind. Vorteilhaft wird 1-Benzoyl-aziridin (**1a**) in rohem, feuchtem Zustand eingesetzt, da Spuren Wasser die Reaktion katalysieren. Feste Komponenten werden durch leichtes Erwärmen gelöst. Nach ca. 24 Stdn. ist das gesamte Reaktionsgemisch zum *N*-Aryl-*N'*-aroyl-äthylendiamin (**2a–w**) erstarrt, durch Animpfen läßt sich die Kristallisationszeit wesentlich verkürzen. Die Aminkomponente kann weitgehend variiert werden, nur sehr schwach nucleophile Amine, wie *p*-Nitranilin und Diphenylamin, reagieren nicht.

Ähnliche Reaktionen aromatischer Amine sind an 1-Benzolsulfo-aziridinen¹⁶⁾ sowie 1-Alkoxy-carbonyl-aziridinen¹⁷⁾ beschrieben.

- ⁹⁾ *T. Ichii*, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **82**, 999 (1962), C. A. **58**, 5666 (1963).
¹⁰⁾ *J. A. Hill*, *A. W. Johnson* und *T. J. King*, J. chem. Soc. [London] **1961**, 4430; *L. H. Sternbach*, *G. A. Archer* und *E. Reeder*, J. org. Chemistry **28**, 3013 (1963).
¹¹⁾ *S. Archer*, *T. R. Lewis*, *M. J. Unser*, *J. O. Hoppe* und *H. Lape*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5783 (1957).
¹²⁾ Nach Abschluß der eigenen Untersuchungen wurde uns eine Patentschrift [*Hoffmann-La Roche* (Erf. *H. H. Kaegi*), Dtsch. Pat. (DDR) 62 064 (1968)] zugänglich, die die Cyclisierung von *N*-[Benzamino-äthyl]-anilinen zu 1,4-Benzodiazepin-Derivaten schützt. Der Autor erhielt die Ausgangsverbindungen jedoch auf einem aufwendigeren Wege und verwandte andere Kondensationsmittel zur Cyclisierung.
¹³⁾ *Y. Kanaoka*, *E. Sato*, *O. Yonemitsu* und *Y. Ban*, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 2419.
¹⁴⁾ *S. Gabriel* und *R. Stelzner*, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 2929 (1895); *H. W. Heine*, *M. E. Fetter* und *E. M. Nicholson*, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2202 (1959).
¹⁵⁾ *Farbenfabriken Bayer AG* (Erf. *S. Petersen* und *W. Gauss*), Dtsch. Bundes-Pat. 939 151 (1952), C. **1957**, 2063.
¹⁶⁾ *I. G. Farbenindustrie AG* (Erf. *J. Nelles*, *E. Tietze* und *O. Bayer*), Dtsch. Reichs-Pat. 695 331 (1940), C. **1940/II**, 2681; *D. V. Kashelikar* und *P. E. Fanta*, J. org. Chemistry **26**, 1841 (1961).
¹⁷⁾ *Y. Iwakura* und *A. Nabeya*, J. org. Chemistry **25**, 1118 (1960); *G. E. Ham*, ebenda **29**, 3052 (1964).

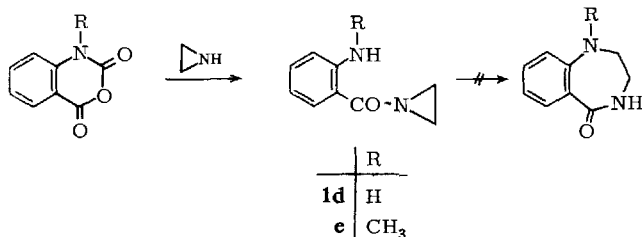


| | | 1a-d | | | 2a-w | | |
|-----------|-------------------------------------|----------------|--------------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|---|
| | R ³ | R ¹ | R ² | R ³ | R ¹ | R ² | R ³ |
| 1a | H | 2a | H | H | 2m | 4-Cl | CH ₃ |
| b | 4-NO ₂ | b | 2-CH ₃ | H | n | 4-Br | CH ₃ |
| c | 3,5-(NO ₂) ₂ | c | 3-CH ₃ | H | o | H | C ₂ H ₅ |
| d | 2-NH ₂ | d | 4-CH ₃ | H | p | 3-CH ₃ | C ₂ H ₅ |
| | | e | 2-OCH ₃ | H | q | 4-Cl | C ₂ H ₅ |
| | | f | 3-OCH ₃ | H | r | H | CH ₂ C ₆ H ₅ |
| | | g | 4-OCH ₃ | H | s | H | CH ₃ |
| | | h | 3,4-(OCH ₃) ₂ | H | t | H | C ₂ H ₅ |
| | | i | 4-Cl | H | u | H | CH ₃ |
| | | j | 4-Br | H | v | H | C ₂ H ₅ |
| | | k | H | CH ₃ | w | H | H |
| | | l | 4-CH ₃ | CH ₃ | | | 2-NH ₂ |



3

Bei der Umsetzung von **1a** mit *m*-Toluidin wurde als Nebenprodukt ein 2:1-Addukt, *N,N*-Bis-[2-benzamino-ethyl]-*m*-toluidin (**3**), isoliert, was in den anderen untersuchten Fällen nicht beobachtet wurde. Die Bildung von **3** läßt sich durch einen Überschuß an Amin verhindern.

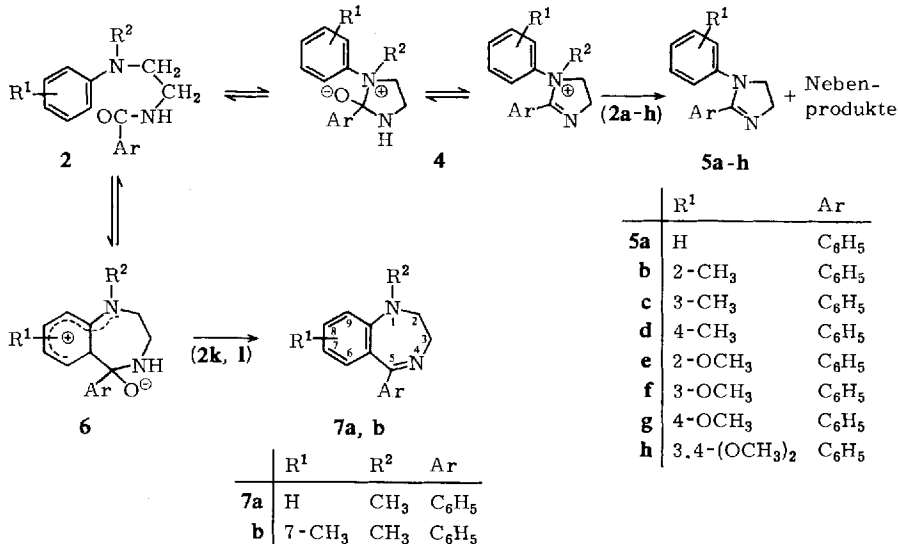


Versuche, die 1-[*o*-Amino-benzoyl]-aziridine **1d** und **e** durch intramolekulare Umwandlung in Tetrahydro-1,4-benzodiazepinone-(5) überzuführen, blieben ohne Erfolg; man erhält auch bei Variation der Reaktionsbedingungen stets höhermolekulare Produkte.

Als Kondensationsmittel bei der Cyclisierung von **2** dienten Polyphosphorsäure (PPS) und Polyphosphorsäure-äthylester (PPSE)¹⁸⁾, wobei mit dem Ester die besseren Resultate erzielt wurden. **2a**—**h** liefern nach 1—2stdg. Erhitzen in PPSE auf 130 bis

¹⁸⁾ G. Schramm, H. Grötsch und W. Pollmann, *Angew. Chem.* **74**, 53 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 1 (1962).

150° beim Aufarbeiten ölige Substanzen (**5a–h**), die, durch Vakuumdestillation gereinigt, z. T. kristallisierten und als Hydrochloride oder Pikrate charakterisiert werden konnten. **5a** erwies sich als identisch mit dem bereits beschriebenen 1.2-Diphenyl- Δ^2 -imidazolin¹⁹⁾, entsprechendes gilt für das Pikrat von **5d**¹⁹⁾ sowie die Hydrochloride von **5e** und **5g**²⁰⁾. **5a–h** besitzen weitgehend analoge UV-Spektren, die eindeutig von denen der 2.3-Dihydro-1.4-benzodiazepine verschieden sind und die Zugehörigkeit dieser Verbindungen zur Δ^2 -Imidazolin-Reihe sicherstellen.



Die Cyclisierung der *N*-Methyl-*N*-aryl-*N'*-benzoyl-äthylendiamine **2k** und **l** führt zu den 2.3-Dihydro-1*H*-1.4-benzodiazepinen **7a** und **b**; die Struktur von **7a** ist durch Vergleich mit authentischem Material²¹⁾, die von **7b** UV-spektroskopisch gesichert. Die Aufarbeitung eines größeren Ansatzes **2k** lieferte neben 40% **7a** ca. 25% *N*-Methyl-anilin, etwa die gleiche Menge Benzoesäure-äthylester und wenig Benzonitril.

Bei der Cyclisierung des *N*-Äthyl-*N*-phenyl-*N'*-benzoyl-äthylendiamins (**2o**) entwickelt sich Äthylen, und man erhält neben 1.2-Diphenyl- Δ^2 -imidazolin (**5a**) wiederum das ursprünglich eingesetzte Amin und Benzoesäure-äthylester. Die *N*-Benzyl-Verbindung **2r** ergibt beim Aufarbeiten **5a**, ca. 45% *N*-Benzyl-anilin, 27% Benzoesäure-äthylester und ca. 40% Äthyl-benzyl-äther neben geringen Mengen Benzylalkohol. Erschwert ist die Cyclisierung der *N'*-Nitroaroyl-Derivate **2s–v**; hier wurden selbst unter verschärften Bedingungen die Ausgangsstoffe z. T. zurückerhalten, daneben beträchtliche Mengen *N*-Methyl- bzw. *N*-Äthyl-anilin.

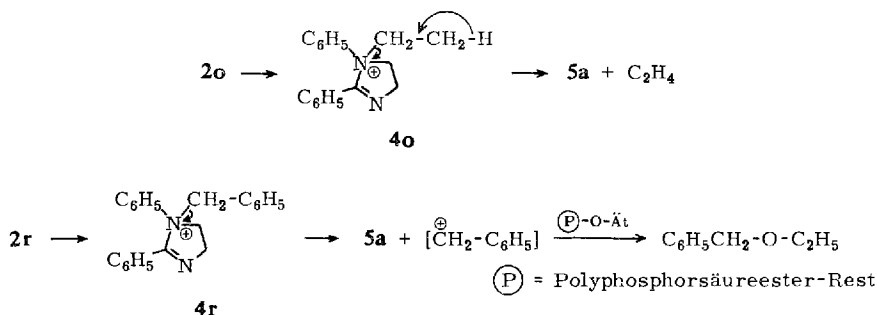
Diese Befunde weisen darauf hin, daß der Ringschluß von **2** bevorzugt zwischen der Carbonamidgruppierung und dem Anilinstickstoffatom zum Imidazolderivat

¹⁹⁾ M. W. Partridge und H. A. Turner, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1308.

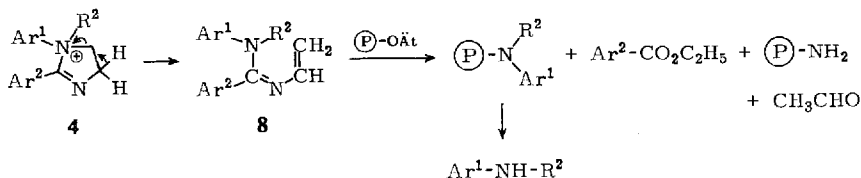
²⁰⁾ Ciba AG (Erf. H. M. Blatter), Amer. Pat. 3 165 529 (1965), C. A. **62**, 7767 (1965).

²¹⁾ Hoffmann-La Roche (Erf. E. Reeder und L. H. Sternbach), Amer. Pat. 3 109 843 (1963), C. A. **60**, 2994 (1964).

erfolgt. Als Zwischenstufe dieser Reaktion sind Ammonium-Ionen vom Typ **4** anzusehen, die sich unter Abspaltung von R^2 zum 1,2-Diaryl- Δ^2 -imidazolin (**5**) stabilisieren. Für alle **2** mit $R^2 = H$ überrascht dieser Reaktionsverlauf nicht^{17,22)}. Auch eine Erhöhung der Elektronendichte im Kern des aromatischenamins, wie in **2h**, genügt nicht, um die Reaktion am Stickstoffatom zugunsten der 7-Ring-Bildung zurückzudrängen. Die Äthylanilin-Verbindung **2o** cyclisiert gleichfalls über ein Ammonium-Ion (**4o**), das durch β -Eliminierung in **5a** und Äthylen gespalten wird. Durch Blindversuche konnte nachgewiesen werden, daß das Äthylen unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht aus dem PPSE stammt. Die Bildung von **5a** aus dem Benzylanilin-Derivat **2r** erfolgt analog, der Benzylrest wird als Kation abgespalten und auf Sauerstoffatome des PPSE übertragen. Durch Hydrolyse entstehen beim Aufarbeiten Äthyl-benzyl-äther und Benzylalkohol.

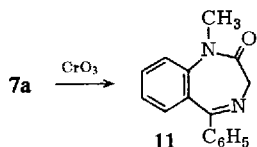
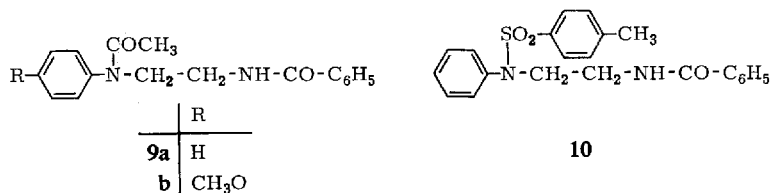


β -Eliminierung kann auch zur Spaltung des 5-Rings führen, wobei elektronenziehende Gruppen im 2-Aryl-Rest diesen Reaktionsweg begünstigen. Ein Zwischenprodukt **8** wird offenbar unter Beteiligung von PPSE solvolytisch gespalten, wobei als Hauptprodukte *N*-substituierte Arylamine und Benzoesäureester zu erwarten sind.



7-Ring-Bildung wird somit nur dann beobachtet, wenn R^2 in **4** weder als Kation ($R^2 = H, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) noch durch β -Eliminierung ($R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$) abgespalten werden kann. Dies ist bei den Methylverbindungen **2k** und **1** gegeben, aus denen, wahrscheinlich über eine Zwischenstufe **6**, die 1,4-Benzodiazepine **7a** und **b** gebildet werden. Die relativ geringe Ausbeute und das Auftreten von Arylamin und Benzoesäureester als Nebenprodukte weisen aber auch hier auf die konkurrierende Bildung des 5-Ring-Systems hin.

²²⁾ Vgl. K. Hofmann in A. Weissberger, The Chemistry of Heterocyclic Compounds **6**, 213 (1953).

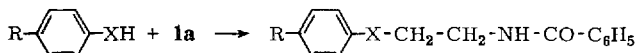


Es wurde versucht, durch Verringerung der Nucleophilie am Stickstoffatom die Reaktion zugunsten der 7-Ring-Bildung zu lenken. Die Darstellung der Acetylderivate **9a** und **b** sowie der Tosylverbindung **10** aus **2a** bzw. **2g** verläuft nach den üblichen Methoden.

Die Cyclisierung von **9a** und **b** gelang jedoch nicht. Neben dem größten Teil der Ausgangsprodukte wurden lediglich geringe Mengen nicht identifizierbarer Öle erhalten. Auch **10** wurde z. T. unverändert zurückerhalten, daneben aber ca. 20% **5a** isoliert.

7a ließ sich durch Oxydation mit Chrom(VI)-oxid in Schwefelsäure in 1-Methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepinon-(2) (**11**) überführen. Die Struktur ist durch Vergleich mit authentischem Material³⁾ gesichert.

1-Benzoyl-aziridin (**1a**) reagiert mit Thiophenolen stürmisch und in guter Ausbeute zu den entsprechenden *S*-Aryl-*N*-benzoyl-thioäthanolaminen (**12a, b**), während mit Phenolen nur geringe Mengen an *O*-Aryl-*N*-benzoyl-äthanolaminen (**12c, d**) isoliert werden konnten.



| | R | X |
|------------|-----------------|---|
| 12a | H | S |
| b | CH ₃ | S |
| c | H | O |
| d | CH ₃ | O |

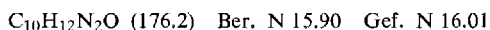
Herrn Prof. Dr. H. Beyer danken wir für das fördernde Interesse an dieser Arbeit, dem VEB Arzneimittelwerk Dresden für die erwiesene Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

1-[4-Nitro-benzoyl]-aziridin (1b): In Abänderung des Verfahrens von Heine und Mitarbb.¹⁴ werden zu einer Lösung von 4.3 g (0.1 Mol) Äthylenimin und 10.1 g (0.1 Mol) Triäthylamin in 100 ccm Äther unter Kühlen in Eis/Kochsalz-Mischung 17.1 g (0.1 Mol) 4-Nitro-benzoylchlorid in 75 ccm Äther getropft. Der Niederschlag wird mit Wasser vom Triäthylammoniumchlorid befreit und nach Trocknen über Calciumchlorid sogleich umgesetzt. Rohausb. 18 g (94%).

1-[3.5-Dinitro-benzoyl]-aziridin (1c): 4.3 g (0.1 Mol) Äthylenimin und 10.1 g (0.1 Mol) Triäthylamin werden analog 1b mit 20.2 g (0.1 Mol) 3.5-Dinitro-benzoylchlorid in Äther umgesetzt. Wegen der Instabilität des Reaktionsproduktes muß das Aufschlännen in Eiswasser rasch erfolgen. Rohausb. 20 g (84%).

1-[2-Methylamino-benzoyl]-aziridin (1e): 8.9 g (50 mMol) *N*-Methyl-isatosäureanhydrid werden mit 25 ccm Äthanol übergossen und mit 2.4 g (55 mMol) Äthylenimin versetzt. Das Anhydrid geht unter Kohlendioxid-Entwicklung in Lösung. Nach Abdunsten des Äthanol verbleibt ein rotbrauner, sirupöser Rückstand, der beim Einrühren in Wasser farblose Nadeln bildet. Ausb. 7.9 g (90%), Schmp. 69–70° (Methanol).



Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der N-Aryl-N'-aroyl-äthylendiamine 2a, b, d–g, i–v (s. Tab. 1): Molare Mengen 1a–c und aromatisches Amin werden bei Raumtemp. vereinigt und stehengelassen. Feste Komponenten werden durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst. Nach ca. 1 Tag ist das Reaktionsgemisch erstarrt, wird mit Äther verrieben und umkristallisiert.

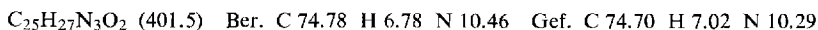
N-m-Tolyl-N'-benzoyl-äthylendiamin (2c): Analog der allgemeinen Vorschrift, jedoch mit der doppelten molaren Menge *m*-Toluidin.

N-[3.4-Dimethoxy-phenyl]-N'-benzoyl-äthylendiamin-hydrochlorid (2h·HCl): 15.3 g (0.1 Mol) 4-Amino-veratrol werden mit 14.7 g (0.1 Mol) 1a auf dem Wasserbad bis zur klaren Lösung erwärmt und bei Raumtemp. stehengelassen. Nach 1 Tag löst man das erstarrte Gemisch in der Wärme in *n*-Hexanol und leitet Chlorwasserstoff ein. Das ausgeschiedene kristalline Produkt wird mit wenig Chloroform behandelt, wobei 4-Amino-veratrol-hydrochlorid zurückbleibt, das Filtrat zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Isobutylalkohol umkristallisiert.

Freie Base: Kristallisiert aus der wäßrigen Lösung von 2h·HCl bei Zugabe verd. Natronlauge aus.

N-Phenyl-N'-(2-amino-benzoyl)-äthylendiamin (2w): 1.6 g (10 mMol) 1d werden in 3.7 g (40 mMol) Anilin gelöst. Man läßt 2 Tage bei Raumtemp. stehen und destilliert das überschüssige Anilin ab, wobei schwach rosa Nadeln auskristallisieren.

N,N-Bis-[2-benzamino-äthyl]-m-toluidin (3): 5.4 g (50 mMol) *m*-Toluidin werden mit 22.1 g (150 mMol) 1a 2 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden kräftig abgesaugt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 13.3 g (66%) farblose Nadeln vom Schmp. 174°.



Versuche zur Cyclisierung von 1d

a) Beim Erhitzen von 1d in siedendem Toluol oder Xylol wird das Ausgangsprodukt quantitativ zurückerhalten.

Tab. 1. *N*-Aryl-*N'*-aroyl-äthylendiamine **2a** – **w**

| äthylendiamin | Kristallform Schmp. (umkrist. aus) | % Ausb. | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse C | H | N |
|--|--|------------|---|--------------------------------|------|-------|
| <i>N</i> -Phenyl- <i>N'</i> -benzoyl- (2a) | farblose Nadeln 127° [Lit. ¹⁴]; 127° (Methanol) | 66 | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O (240.3) | — | — | — |
| <i>N</i> - <i>o</i> -Tolyl- <i>N'</i> -benzoyl- (2b) | farblose Nadeln 90° (wäbr. Methanol) | 40 | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O (254.3) | Ber. 75.56 | 7.13 | 11.02 |
| <i>N</i> - <i>m</i> -Tolyl- <i>N'</i> -benzoyl- (2c) | farblose Blättchen 106° (Methanol) | 53 | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O (254.3) | Ber. 75.56 | 7.13 | 11.02 |
| <i>N</i> - <i>p</i> -Tolyl- <i>N'</i> -benzoyl- (2d) | farblose, verfilzte Nadeln 128° (Octan) | 50 | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O (254.3) | Ber. 75.56 | 7.13 | 11.02 |
| <i>N</i> -[2-Methoxy-phenyl]- <i>N'</i> -benzoyl- (2e) | farblose Nadeln 130° (wäbr. Methanol) | 63 | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ (270.3) | Ber. 71.09 | 6.71 | 10.37 |
| <i>N</i> -[3-Methoxy-phenyl]- <i>N'</i> -benzoyl- (2f) | farblose Kristalle 84° (Toluol) Hydrochlorid: farblose Prismen 146° (Methanol/Äther) | 37 | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ (270.3) C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₂ Cl (306.8) | Ber. 71.09 | 6.71 | — |
| <i>N</i> -[4-Methoxy-phenyl]- <i>N'</i> -benzoyl- (2g) | farblose, glänzende Blättchen 135° (Isopropylalkohol) | 55 | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ (270.3) | Ber. 71.09 | 6.71 | 10.37 |
| <i>N</i> -[3,4-Dimethoxy-phenyl]- <i>N'</i> -benzoyl- (2h) | farblose Nadeln 105° (wäbr. Methanol) Hydrochlorid: gelbliche Prismen 166° (Isobutylalkohol) | 59 | C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ (300.3) C ₁₇ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl (336.8) | nicht analysenrein erhalten | — | — |
| <i>N</i> -[4-Chlor-phenyl]- <i>N'</i> -benzoyl- (2i) | farblose Nadeln 153° (Methanol) | 54 | C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ O (274.7) | Ber. 65.58 | 5.51 | 10.19 |
| <i>N</i> -[4-Brom-phenyl]- <i>N'</i> -benzoyl- (2j) | farblose Nadeln 161° (Methanol) | 82 | C ₁₅ H ₁₅ BrN ₂ O (319.2) | Ber. 56.44 | 4.74 | 8.78 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -phenyl- <i>N'</i> -benzoyl- (2k) | farblose Nadeln 91° (wäbr. Methanol) | 74 | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O (254.3) | Ber. 75.56 | 7.13 | 11.02 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> - <i>p</i> -tolyl- <i>N'</i> -benzoyl- (2l) | farblose Nadeln 88 – 89° (wäbr. Methanol) | 44 | C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O (268.3) | Ber. 76.10 | 7.51 | 10.44 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[4-chlor-phenyl]- <i>N'</i> -benzoyl- (2m) | farblose Stäbchen 105° (Methanol) | 58 | C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O (288.8) | Ber. 66.57 | 5.93 | 9.70 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[4-brom-phenyl]- <i>N'</i> -benzoyl- (2n) | farblose Stäbchen 114 – 115° (Methanol) | 67 | C ₁₆ H ₁₇ BrN ₂ O (333.2) | Ber. 57.67 | 5.14 | 8.41 |
| <i>N</i> -Äthyl- <i>N</i> -phenyl- <i>N'</i> -benzoyl- (2o) | farblose Nadeln 100° (Ligroin) | 78 | C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O (268.3) | Ber. 76.10 | 7.51 | 10.44 |
| <i>N</i> -Äthyl- <i>N</i> - <i>m</i> -tolyl- <i>N'</i> -benzoyl- (2p) | farblose Prismen 110° (Methanol) | 64 | C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O (282.4) | Ber. 76.55 | 7.85 | 9.93 |
| <i>N</i> -Äthyl- <i>N</i> -[4-chlor-phenyl]- <i>N'</i> -benzoyl- (2q) | farblose Nadeln 195° (Methanol) | 60 | C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O (302.8) | Ber. 67.42 | 6.33 | 9.26 |
| <i>N</i> -Phenyl- <i>N</i> -benzyl- <i>N'</i> -benzoyl- (2r) | farblose Nadeln 106° (Ligroin) | 78 | C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O (330.4) | Ber. 79.97 | 6.71 | 8.48 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -phenyl- <i>N'</i> -[4-nitro-benzoyl]- (2s) | weinrote Spieße 126 – 127° (Methanol) | 76 | C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ (299.3) | Ber. 64.20 | 5.72 | 14.05 |
| <i>N</i> -Äthyl- <i>N</i> -phenyl- <i>N'</i> -[4-nitro-benzoyl]- (2t) | rote Stäbchen 117 – 118° (Methanol) | 78 | C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ (313.3) | Ber. 65.17 | 6.13 | 13.41 |
| <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -phenyl- <i>N'</i> -[3,5-dinitro-benzoyl]- (2u) | dunkelrote Stäbchen 169 – 170° (Aceton) | 35 | C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₅ (344.3) | Ber. 55.81 | 4.68 | 16.27 |
| <i>N</i> -Äthyl- <i>N</i> -phenyl- <i>N'</i> -[3,5-dinitro-benzoyl]- (2v) | rote Kristalle 103 – 105° (Methanol) | 71 | C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₅ (358.3) | Ber. 56.98 | 5.06 | 15.63 |
| <i>N</i> -Phenyl- <i>N'</i> -[2-amino- benzoyl]- (2w) | schwach rosa Nadeln 109° (Äthanol) | 80 | C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O (255.3) | Ber. 70.57 | 6.26 | 16.46 |

b) **1d** wird 3 Stdn. trocken auf 130 – 140° erhitzt, wobei es sich in ein gelbes, glasig-amorphes Produkt umwandelt, das sich nach dem Erkalten pulverisieren läßt, bei 160° erweicht und sich bei 225 – 230° zersetzt, ohne klar zu schmelzen.

c) 3.2 g (20 mMol) **1d** werden mit 3.5 g *Polyphosphorsäure-äthylester* 1 Stde. auf 150–155° erhitzt, danach in Eiswasser eingerührt, alkalisch gestellt und mit Methylenechlorid extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt wie bei b) eine glasig-amorphe Masse mit den gleichen physikalischen Eigenschaften zurück. Ausb. quantitativ.

Analog verliefen Versuche zur Cyclisierung von **1e**.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 1.2-Diaryl-1,2-imidazoline 5a–h (s. Tab. 2): 1 Teil **2** wird mit 5 Teilen *Polyphosphorsäure-äthylester* (PPSE) bzw. *Polyphosphorsäure* (PPS) im Ölbad erhitzt. Das noch warme Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegossen und die erhaltene Lösung mit verd. *Natronlauge* auf pH 8 eingestellt. Man extrahiert mit Methylenechlorid, trocknet die organische Phase und destilliert das Lösungsmittel ab. Das zurückbleibende Rohprodukt wird i. Vak. destilliert und liefert hellgelbe Öle, die z. T. kristallin erstarren.

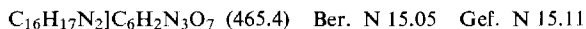
Pikrate: Gleiche Mengen **5** und *Pikrinsäure* werden vorsichtig bis zur klaren Lösung erwärmt. Nach dem Abkühlen kristallisiert man um.

1-Methyl-5-phenyl-2.3-dihydro-1H-1.4-benzodiazepin (7a): 25.4 g (0.1 Mol) **2k** werden mit 125 g *Polyphosphorsäure-äthylester* 2 Stdn. auf 155° erhitzt, das Reaktionsgemisch in 300 ccm Eiswasser gelöst, mit verd. *Natronlauge* auf pH 8 eingestellt und mit Methylenechlorid extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 14 g braunes Öl, das beim Stehenlassen durchkristallisiert. Man saugt scharf ab und erhält aus Hexan hellgelbe Blättchen vom Schmp. 113° (Lit.²¹: 113°). Ausb. 9.4 g (39%).

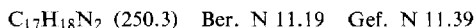
Bei der Vakuumdestillation des öligen Rückstandes wurden folgende Fraktionen aufgefangen:

1. *N-Methyl-anilin*, Sdp.₁₀ 80°; *Pikrat*: Schmp. 145°, Ausb. 2.6 g (25%).
2. *Benzoessäure-äthylester*, Sdp.₁₀ 88–90° (IR-spektroskopisch identifiziert), Ausb. 3.3 g (22%).
3. 0.5 g **7a**, Sdp.₅ 150°, Schmp. 113°.

Pikrat von 7a: Analog den Pikraten von **5** erhält man gelborangefarbene Blättchen vom Schmp. 157° (Methanol).



1.7-Dimethyl-5-phenyl-2.3-dihydro-1H-1.4-benzodiazepin (7b): 2.7 g (10 mMol) **2l** werden analog **7a** in 15 g *Polyphosphorsäure-äthylester* umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 0.80 g (32%). Aus Hexan gelbe Blättchen vom Schmp. 138°.



Cyclisierung von 2o: 26.8 g (0.1 Mol) **2o** werden mit 120 g *Polyphosphorsäure-äthylester* 2 Stdn. auf 155° erhitzt, das Reaktionsgemisch in 300 ccm Eiswasser eingegossen und mit Methylenechlorid extrahiert.

Die organische Phase liefert nach dem Abdunsten ein fruchtartig riechendes, dunkles, viskoses Öl, das bei 200–210° siedet: *Benzoessäure-äthylester* (IR-spektroskopisch identifiziert). Ausb. 4.0 g (27%).

Die wäßrige Phase wird mit *Natronlauge* alkalisch gestellt und erneut mit Methylenechlorid extrahiert. Beim Aufarbeiten und Destillieren sind folgende Fraktionen zu isolieren:

1. *N-Äthyl-anilin*, Sdp.₁₀ 85°; *Pikrat*: Schmp. 138°, Ausb. 3.1 g (25%).
2. **5a**, Sdp.₁₀ 140°, erstarrt nach 12 Stdn., aus Hexan farblose Nadeln, Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Material 75°. Ausb. 2.0 g (9.1%).

Tab. 2. 1,2-Diaryl- Δ^2 -imidazoline **5a-h**

| - Δ^2 -imidazolin | Ausgangs- stoff | Reaktions- bedingungen | % Ausb. | Kristallform Schmp.-bw. Sdp. (umkrist. aus) | Summenformel (Mol.-Gew.) | Analyse C H N |
|--|--------------------|---------------------------|------------|---|--|---|
| 1,2-Diphenyl- (5a) | 2a | 1,5 Stdn., 130° PPSE | 89 | farblose Nadeln 75° [Lit. ¹⁹]; 74–75° (Hexan) Pikrat: gelbe Nadeln 175° [Lit. ¹⁹]; 174–175° (Methanol) | $C_{17}H_{14}N_2$ (222,2) | Ber. 81,04 6,35 12,60 Gef. 80,93 6,29 12,51 |
| 2-Phenyl-1- <i>o</i> -tolyl- (5b) | 2b | 2 Stdn., 155° PPSE | 57 | farblose Nadeln 85° (Hexan) | $C_{17}H_{16}N_2$ (236,3) | Ber. 81,32 6,82 11,85 Gef. 81,39 6,60 11,47 |
| 2-Phenyl-1- <i>m</i> -tolyl- (5c) | 2c | 1,5 Stdn., 130° PPSE | 86 | beigelbes Öl 181°/40 Torr | $C_{16}H_{16}N_2$ (236,3) | Ber. 81,32 6,82 11,85 Gef. 81,19 6,99 11,76 |
| 2-Phenyl-1- <i>p</i> -tolyl- (5d) | 2d | 1,5 Stdn., 145° PPS | 42 | Pikrat: gelbe Blättchen 152° (Benzol) | $C_{16}H_{17}N_2[C_6H_5N_3O_7]$ (465,4) | Ber. — — 15,05 Gef. — — 14,95 |
| | | 1,5 Stdn., 130° PPSE | 72 | beigelbes Öl 250–254°/58 Torr Pikrat: gelbe Nadeln 161° [Lit. ¹⁹]; 162–163° (Essigester) | $C_{16}H_{16}N_2$ (236,3) | Ber. 81,32 6,82 11,85 Gef. 81,52 7,01 11,73 |
| | | 1,5 Stdn., 150° PPS | 45 | Hydrochlorid: farblose Stäbchen 243° [Lit. ²⁰]; 243–244° (Äthanol/Äther) | $C_{16}H_{17}N_2[C_6H_5N_3O_7]$ (465,4) | Ber. — — 15,05 Gef. — — 14,97 |
| 2-Phenyl-1-[2-methoxy-phenyl]- (5e) | 2e | 1,5 Stdn., 130° PPSE | 88 | Hydrochlorid: farblose Stäbchen 243° [Lit. ²⁰]; 243–244° (Äthanol/Äther) | $C_{16}H_{17}N_2O$ (288,8) | Ber. 66,55 5,93 9,70 Gef. 66,78 6,44 9,75 |
| 2-Phenyl-1-[3-methoxy-phenyl]- (5f) | 2f | 1,5 Stdn., 130° PPSE | 75 | beigelbes Öl 260°/50 Torr Pikrat: gelbe Nadeln 170° (Isobutylalkohol) | $C_{16}H_{16}N_2O$ (252,3) | nicht analysieren erhalten Ber. — — 14,55 Gef. — — 14,66 |
| 2-Phenyl-1-[4-methoxy-phenyl]- (5g) | 2g | 1,5 Stdn., 130° PPSE | 72 | farblose Nadeln 78° (Hexan) Hydrochlorid: farblose Nadeln 214° [Lit. ²⁰]; 219–221° | $C_{16}H_{16}N_2O$ (252,3) | nicht analysieren erhalten Ber. 66,55 5,93 9,70 Gef. 66,40 6,11 9,56 |
| 2-Phenyl-1-[3,3-dimethoxy-phenyl]- (5h) | 2h | 1,5 Stdn., 130° PPSE | 53 | farblose Blättchen 121° (Octan) Hydrochlorid: farblose Prismen 232° (Aceton/Äther) | $C_{17}H_{18}N_2O_2$ (282,3) | nicht analysieren erhalten Ber. 64,04 6,01 8,79 Gef. 63,98 6,10 8,90 |

Cyclisierung von 2r: 16.6 g (50 mMol) **2r** werden analog **2o** mit 90 g *Polyphosphorsäure-äthylester* umgesetzt. Extraktion aus saurer Lösung mit Methylenchlorid liefert:

1. *Äthyl-benzyl-äther*, Sdp.₁₀ 62° (IR-spektroskopisch identifiziert), Ausb. 2.5 g (38%).

Gaschromatographisch wurden in dieser Fraktion ca. 5% *Benzylalkohol* nachgewiesen.

2. *Benzoessäure-äthylester*, Sdp.₁₀ 87° (IR-spektroskopisch identifiziert), Ausb. 2.1 g (27%).

Aus alkalischer Lösung wurden extrahiert:

1. *N-Benzyl-anilin*, farblose Nadeln vom Schmp. 37° (Methanol). Misch-Schmp. mit authent. Material ohne Depression. Ausb. 4.0 g (44%).

2. **5a**, identifiziert wie bei **2o**. Ausb. 1.7 g (15%).

N-Phenyl-N-acetyl-N'-benzoyl-äthylendiamin (9a): 4.8 g (20 mMol) **2a** werden mit 2 ccm (20 mMol) *Acetanhydrid* gelinde erwärmt. Das beim Abkühlen erstarrende Produkt wird mit Äther verrieben und aus Toluol umkristallisiert. Farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 134°, Ausb. 5.3 g (94%).

$C_{17}H_{18}N_2O_2$ (282.3) Ber. C 72.32 H 6.42 N 9.92 Gef. C 72.52 H 6.67 N 10.07

N-[p-Methoxy-phenyl]-N-acetyl-N'-benzoyl-äthylendiamin (9b): Analog **9a** aus 2.7 g (10 mMol) **2g** und 1 ccm (10 mMol) *Acetanhydrid*. Aus Toluol farblose Nadeln vom Schmp. 127°, Ausb. 2.6 g (86%).

$C_{18}H_{20}N_2O_3$ (312.4) Ber. C 69.21 H 6.45 Gef. C 69.38 H 6.73

N-p-Toluolsulfonyl-N-phenyl-N'-benzoyl-äthylendiamin (10): 4.8 g (20 mMol) **2a** werden in 100 ccm 10proz. *Natronlauge* suspendiert, mit 7.5 g (42 mMol) *p-Toluolsulfochlorid* versetzt und 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Ansäuern mit *Salzsäure* kristallisiert das zunächst abgeschiedene Öl. Ausb. 7.0 g (88%). Aus Äthanol farblose Stäbchen vom Schmp. 147°.

$C_{22}H_{23}N_2O_3S$ (395.5) Ber. N 7.08 Gef. N 6.96

1-Methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepinon-(2) (11): 1.2 g (5 mMol) **7a** werden in 15 ccm Eisessig gelöst und mit 1 ccm *Chrom(VI)-oxid/Schwefelsäure-Gemisch*²³⁾ versetzt. Man schüttelt die Lösung 30 Min. bei Raumtemp., gießt in 800 ccm Wasser ein, macht mit *Ammoniak* alkalisch und extrahiert mit Methylenchlorid. Nach Abdestillieren des organischen Lösungsmittels wird der Rückstand mit Hexan ausgekocht und anschließend aus Isobutylalkohol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 155°, Misch-Schmp. mit authent. Material³⁾ ohne Depression. Ausb. 0.1 g (8%). Aus der Hexanlösung lassen sich 350 mg **7a** zurückgewinnen.

S-Phenyl-N-benzoyl-thioäthanolamin (12a): 11.0 g (0.1 Mol) *Thiophenol* und 14.7 g (0.1 Mol) **1a** werden vereinigt; nach kurzem Stehenlassen setzt eine heftige Reaktion ein. Das Reaktionsgemisch erstarrt nach einigen Stdn. und wird aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Stäbchen vom Schmp. 100° (Lit.²⁴⁾: 100.5°), Ausb. 22.2 g (87%).

$C_{15}H_{15}NOS$ (257.3) Ber. C 70.02 H 5.87 N 5.44 Gef. C 70.09 H 5.99 N 5.41

S-p-Tolyl-N-benzoyl-thioäthanolamin (12b): Analog **12a** aus 12.4 g (0.1 Mol) *p-Thiokresol* und 14.7 g (0.1 Mol) **1a**. Ausb. 20.6 g (73%). Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 82–83°.

$C_{16}H_{17}NOS$ (271.4) Ber. C 70.81 H 6.31 N 5.16 Gef. C 70.87 H 6.38 N 5.19

²³⁾ C. Djerassi, R. R. Engle und A. Bowers, J. org. Chemistry **21**, 1547 (1956).

²⁴⁾ *Farbwerke Hoechst AG* (Erf. A. Jäger), Dtsch. Bundes-Pat. 1 062 253 (1959), C. A. **55**, 13380 (1961).

O-Phenyl-*N*-benzoyl-äthanolamin (**12c**)

a) 9.4 g (0.1 Mol) *Phenol* und 14.7 g (0.1 Mol) **1a** werden 10 Stdn. im Wasserbad erhitzt. Nach 10tägigem Stehenlassen haben sich 1.0 g (4%) farblose Kristalle ausgeschieden. Aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 97° (Lit.²⁴): 98°).

b) Zu 47 g (0.5 Mol) *Phenol* in 200 ccm Chloroform werden 6.0 g (140 mMol) Äthylenimin getropft, die Lösung 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und darauf das Lösungsmittel abdestilliert. Fraktionierte Destillation des sirupösen Rückstands liefert bei 80–100°/15 Torr 4 g gelbes Öl, das in Gegenwart einiger Tropfen 2*n* KOH mit 5 g Benzoylchlorid versetzt wird. Das erhaltene gelbe Öl kristallisiert nach mehrmaligem Auswaschen mit Wasser. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 97°, Ausb. 2.1 g (6%, bezogen auf Äthylenimin).

C₁₅H₁₅NO₂ (241.3) Ber. C 74.66 H 6.29 N 5.80 Gef. C 74.67 H 6.50 N 5.75

O-*p*-Tolyl-*N*-benzoyl-äthanolamin (**12d**): Wie bei **12c** unter a) beschrieben, aus 10.8 g (0.1 Mol) *p*-Kresol und 14.7 g (0.1 Mol) **1a**. Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 135.5°, Ausb. 1.1 g (4%).

C₁₆H₁₇NO₂ (255.3) Ber. C 75.29 H 6.71 N 5.48 Gef. C 75.43 H 6.98 N 5.38

[243/69]