

Heterocyclische Verbindungen, I

Synthese des ersten 5*H*-2,3-Benzodiazepins, des 5-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5*H*-2,3-benzodiazepins

Jenő Körösi* und Tibor Láng

Institut für Arzneimittelforschung Budapest,
H-1325 Budapest, Postfach 82, Ungarn

Eingegangen am 24. Mai 1974

Aus den 2-Benzopyryliumsalzen **3a—d** bildet sich mit überschüssigem Hydrazinhydrat über ein Monohydrason **11** eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{22}H_{26}N_2O_4$, die nach den spektroskopischen Daten und chemischen Eigenschaften 5*H*-2,3-Benzodiazepin-Struktur (**5**) besitzt. Aus dem entsprechenden, aliphatische und aromatische Ketogruppen enthaltenden 1,5-Diketon **2** entsteht mit Hydrazinhydrat das Monohydrason **9** und als Nebenprodukt das stabile Addukt **10**. Die Cyclocondensation von **9** zu **5** geht thermisch nur basenkatalysiert, bei Einwirkung von Mineralsäuren dagegen auch bei niedrigeren Temperaturen vor sich, wobei $5 \cdot HX$ entsteht. Die Reaktion von **2** mit $H_2NNH_2 \cdot HX$ in heißem Äthanol liefert gleichfalls $5 \cdot HX$.

Heterocyclic Compounds, I**The First 5*H*-2,3-Benzodiazepine: Synthesis of 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5*H*-2,3-benzodiazepine**

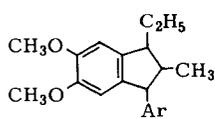
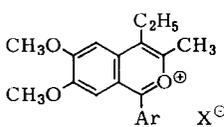
The 2-benzopyrylium salts **3a—d** are converted by means of excess hydrazine hydrate via the monohydrazone intermediate **11** into a substance of the composition $C_{22}H_{26}N_2O_4$. According to spectroscopic data as well as to chemical properties the structure 5*H*-2,3-benzodiazepine may be assigned to it (**5**). The 1,5-diketone **2**, containing suitable aliphatic and aromatic keto groups, forms, with the help of hydrazine hydrate, the monohydrazone **9** and as a by-product the stable adduct **10**. The thermal cyclocondensation of **9** into **5** is possible only by means of alkaline catalysis. Mineral acid catalysis again promotes cyclization already at low temperature, resulting in compound $5 \cdot HX$. Reaction of **2** with $H_2NNH_2 \cdot HX$ in hot ethanol equally furnishes $5 \cdot HX$.

Bei der Suche nach neuen Arzneimitteln setzten wir uns u. a. das Ziel, Methoxygruppen enthaltende heterocyclische Verbindungen herzustellen. Als Ausgangsmaterial diente hierzu das aus dem (\pm)-1-Äthyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2-methylindan (Diisohomogenol, **1**)¹⁻⁹⁾ durch Oxidation mit Chromsäure herstellbare

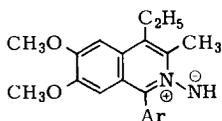
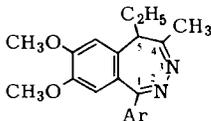
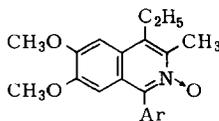
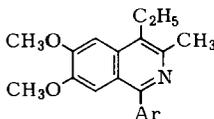
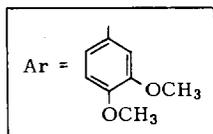
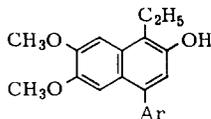
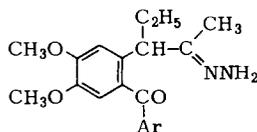
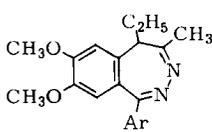
1) T. Széki, Ber. Deut. Chem. Ges. **39**, 2420 (1906).2) E. Puxeddu, Gazz. Chim. Ital. **39**, 136 (1909) [C. A. **3**, 1144 (1909)].3) L. Francesconi und E. Puxeddu, Gazz. Chim. Ital. **39**, 205 (1909) [C. A. **3**, 1144 (1909)].4) G. Ciamician und P. Silber, Atti R. Accad. Lincei **18**, 216 (1909) [C. **1909** I, 1557].5) E. Puxeddu, Atti R. Accad. Lincei **21**, 42 (1912) [C. A. **6**, 1136 (1912)].6) R. D. Haworth und C. R. Mavin, J. Chem. Soc. **1931**, 1363.7) J. Haraszi und T. Széki, Liebigs Ann. Chem. **503**, 294 (1933).8) A. Müller und A. Horváth, Ber. Deut. Chem. Ges. **76**, 855 (1943).

9) Zusammenfassung bezüglich der Diastereomeren von Diisoeugenol und Diisohomogenol s. Beilsteins Handbuch für organische Chemie, Bd. 6, III. Ergänzungswerk, S. 6765—6767, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1967.

Benzophenon-Derivat **2**¹⁰⁻¹³), für das wir eine einfache Darstellung aus **1** mit 60 bis 70proz. Ausbeute ausgearbeitet haben¹⁴). Als Ausgangsverbindungen haben wir ferner die gleichfalls bekannten entsprechenden 2-Benzopyryliumsalze **3a-d** verwendet, die aus **2** mit starken Protonsäuren gewonnen werden können^{12, 15, 16}).

**1****2****3a-d**

	X
3a	Cl
b	Br
c	HSO ₄
d	ClO ₄

**4****5****6****7****8****9****10**

Die Reaktion von **2** mit Hydrazin-monohydrochlorid in heißem Äthanol liefert ein Salz der Zusammensetzung $C_{22}H_{26}N_2O_4 \cdot HCl$, aus welchem durch Alkalisieren und Umkristallisieren ein bei 155–156°C schmelzendes Kristallpulver gewonnen werden

¹⁰) E. Puxeddu und A. Rattu, Gazz. Chim. Ital. **66**, 700 (1936) [C. A. **31**, 3463 (1937)].

¹¹) A. Müller und A. Hartai, Ber. Deut. Chem. Ges. **75**, 891 (1942).

¹²) W. v. E. Doering und J. A. Berson, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1118 (1950).

¹³) A. Müller, M. Lempert-Sréter und A. Karczag-Wilhelms, J. Org. Chem. **19**, 1533 (1954).

¹⁴) Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár (Erf. J. Körösi, G. Szabó-Czibula und A. Lay-Kónya), Ung. Pat. 158.091 (1969) [C. A. **74**, 42168 (1971)].

¹⁵) A. Müller und L. S. Szabó, Ber. Deut. Chem. Ges. **77**, 6 (1944).

¹⁶) A. Müller, M. Mészáros und K. Körösi, J. Org. Chem. **19**, 472 (1954).

kann. Die gleiche Verbindung $C_{22}H_{26}N_2O_4$ wurde durch Reaktion von **3a–d** mit überschüssigem Hydrazinhydrat erhalten. Für die neue Verbindung kam eine Isochinolin-*N*-imin (**4** oder sein Dimeres) und eine 5*H*-2,3-Benzodiazepin-Struktur (**5** oder das 3*H*-Tautomere) in Frage.

Nach Berücksichtigung der Literatur^{17–27)} hielten anfangs auch wir die Struktur **4** für wahrscheinlich²⁸⁾; nach einer Anmerkung von Schmitz²²⁾ sowie nach Dorofeenko²⁹⁾ führt die Umsetzung von Pyryliumsalzen mit Hydrazinhydrat zu *N*-Aminopyridiniumsalzen.

Einige analoge Fälle aus der Literatur^{30–33)}, die Spektren und unsere Erfahrungen haben aber dennoch die Struktur **5** bewiesen. Für die Benzodiazepin-Struktur sprechen die folgenden Tatsachen: Die Verbindung der Zusammensetzung $C_{22}H_{26}N_2O_4$ nimmt bei Lagerung an der Luft oder in Wasser suspendiert kein Kristallwasser auf und ist in Wasser praktisch unlöslich, was das Vorhandensein einer $N^{\oplus}-N^{\ominus}$ -Betain-Struktur ausschließt³⁴⁾. Die Verbindung bildet kein essigsäures Salz. In ihrem IR-Spektrum (Abb.) findet sich keine NH-Bande.

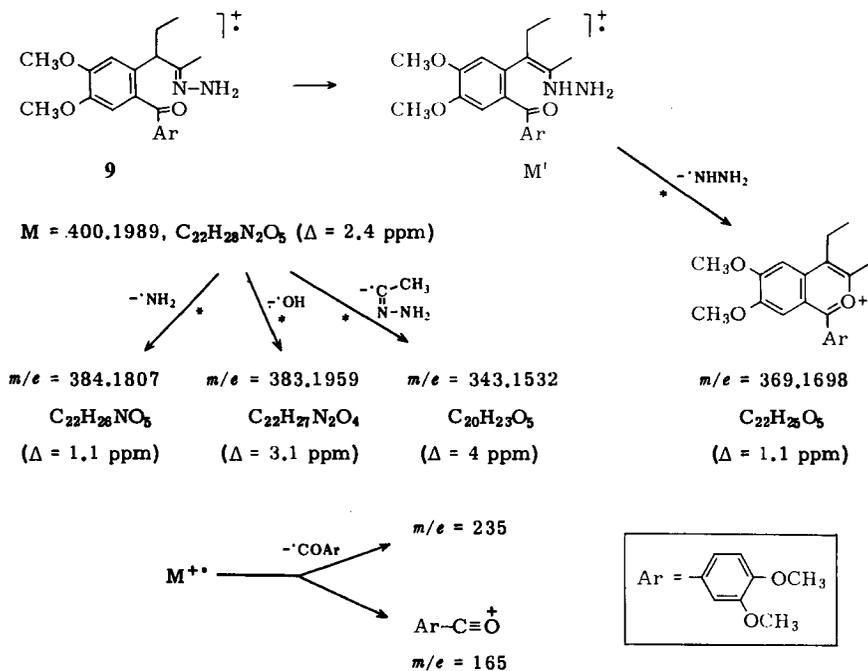
Ihr Dipolmoment in Benzol bei 25°C beträgt 3.89 D, das von **6**^{12, 13)} 4.32 D und das von **7**^{12, 13)} 2.65 D. Sie kann in Abwesenheit von Wasser mit HNO_2 nicht zu **7** desaminiert werden, während sich die *N*-Imine desaminieren lassen^{24–26)}. Beim Kochen mit Raney-Ni in 80proz. Äthanol bildet sich kein NH_3 , nur in Gegenwart von NaOH. In wäßrig-alkoholischer NaOH-Lösung bildet sich bei längerem Sieden das bekannte β -Naphthol-Derivat **8**^{11, 12)}, welches nur aus dem nach Abspaltung von Hydrazin entstehenden **2** in einer Aldolkondensation entstehen kann.

Auf Grund der IR-, 60-MHz-¹H-NMR- (siehe exp. Teil) und Massenspektren sowie weiterer chemischer Reaktionen, über die wir gesondert berichten werden, haben

- 17) F. Brody und Ph. R. Ruby, Pyridine and Its Derivatives, Part I (Ed. E. Klingsberg), S. 210–225, Interscience Publ., New York, London 1960, sowie E. N. Shaw in Part II, S. 143–153, 1961.
- 18) K. Dimroth, Angew. Chem. **72**, 331 (1960).
- 19) A. T. Balaban und C. D. Nenitzescu, J. Chem. Soc. **1961**, 3567.
- 20) W. Schneider und F. Seebach, Ber. Deut. Chem. Ges. **54**, 2285 (1921).
- 21) K. Dimroth, G. Arnoldy, S. v. Eicken und G. Schiffler, Liebigs Ann. Chem. **604**, 221 (1957).
- 22) E. Schmitz, Chem. Ber. **91**, 1495 (1958), Fußnote 7).
- 23) K. T. Potts und R. Robinson, J. Chem. Soc. **1955**, 2675; P. J. Garratt und K. P. C. Vollhardt, Synthesis **1971**, 423.
- 24) J. A. Moore, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 3417 (1955).
- 25) J. N. Ashley, G. L. Buchanan und A. P. T. Easson, J. Chem. Soc. **1947**, 60.
- 26) J. A. Moore und R. W. Medeiros, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 6026 (1959); J. A. Moore und J. Binkert, ebenda **81**, 6029 (1959); J. A. Moore und H. H. Püschner, ebenda **81**, 6041 (1959); J. A. Moore und J. Binkert, ebenda **81**, 6045 (1959).
- 27) J. Streith und J. M. Cassal, Angew. Chem. **80**, 117 (1968); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **7**, 129 (1968); Tetrahedron Lett. **1968**, 4541; Bull. Soc. Chim. France **1969**, 2175 [C. **1969**, 63–1063].
- 28) Gyógyszerkutató Intézet (Erf. J. Körösi, T. Láng, E. Komlós und L. Erdélyi-Petőcz), z. B Ung. Pat. 155.572 (9. 12. 1966) [C. A. **70**, 115026a (1969)].
- 29) G. N. Dorofeenko, A. N. Narkerich und Y. A. Zhdanov, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1967**, 1130 [C. A. **69**, 67175d (1968)].
- 30) M. Lipp, F. Dallacker und S. Munnes, Liebigs Ann. Chem. **618**, 110 (1958).
- 31) L. A. Carpino, J. Org. Chem. **30**, 736 (1965).
- 32) K. W. Merz und H. Richter, Arch. Pharm. **275**, 294 (1937).
- 33) O. Buchardt, Chr. L. Pedersen, U. Svanholm, A. M. Duffield und A. T. Balaban, Acta Chem. Scand. **23**, 3125 (1969).
- 34) S. z. B. E. Schmitz, Chem. Ber. **95**, 676 (1962); T. Okamoto, M. Hirobe und A. Osawa, Chem. Pharm. Bull. **14**, 518 (1966) [C. A. **65**, 8868 (1966)].

wir schon früher erkannt^{35,36}), daß unserer Verbindung $C_{22}H_{26}N_2O_4$ die Struktur **5** zukommt. Über das Massenspektrum und über die eingehende 100-MHz-¹H- und PFT-25-MHz-¹³C-NMR-spektroskopische Untersuchung berichten wir in nachstehender Mitteilung³⁷), mit welcher wir auch Beiträge zur Feinstruktur von **5** liefern.

Zur Darstellung von **5** als cyclischem Azin von **2** schien der Syntheseweg der Reaktion von **2** mit Hydrazinhydrat geeignet zu sein. In den in Frage kommenden Lösungsmitteln erhielten wir unterhalb 100°C bei den verschiedensten Molverhältnissen und Temperaturen mit guten Ausbeuten eine Verbindung, die sich als das Monohydrazon von **2**, das 2-(1-Äthyl-2-hydrazonopropyl)-3',4,4',5-tetramethoxybenzophenon (**9**), erwies. Die NH₂-Protonen von **9** ($\delta = 5.02$ ppm) können mit D₂O ausgetauscht werden. Die massenspektroskopisch erhaltenen wichtigsten Fragment-Ionen veranschaulicht das Schema.



35) I. Kosóczy, L. Petöcz, E. Komlós, J. Körösi und T. Láng, Vortrag auf der V. Konferenz für Therapie und pharmakologische Forschung der Ungarischen Pharmazeutischen Gesellschaft: Pharmacological Assay of a New Compound of Tranquillizing Nature (EGYT-341) 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepine, 1. bis 5. 10. 1968, S. 183–187, Akad. Verlag, Budapest.

36) Dementsprechend haben wir für unsere Patente²⁸⁾ im Jahr 1970 überall Korrekturen bzw. Berichtigungen angestrebt, die wir auch größtenteils erhalten haben. S. z. B. US-Pat. 3736315, Can. Pat. 899347, Schweiz. Pat. 519507, für Ung. Pat. 155.572 s. C. A. (1974), im Erscheinen.

37) A. Neszmélyi, E. Gács-Baitz, Gy. Horváth, T. Láng und J. Körösi, Chem. Ber. 107, 3894 (1974), nachstehend.

Das bei Benzophenonen übliche Fragmentierungsverhalten — d. h. die Bildung substituierter Benzoyl-Ionen — kann bei **9** nur in geringem Maße beobachtet werden ($m/e = 235$ und 165). Die größere Häufigkeit anderer Fragment-Ionen läßt sich mit der Bildung verschiedener cyclischer Strukturen erklären.

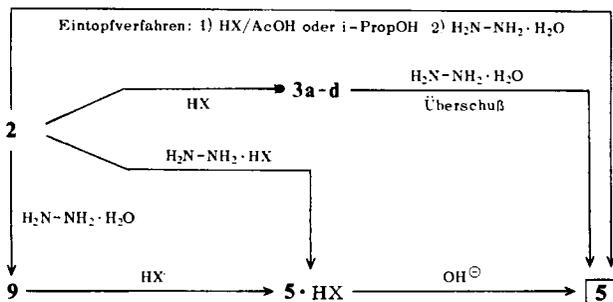
Aus **9** wird in höher siedenden Lösungsmitteln (z. B. n-Butanol, Dimethylformamid) kein Wasser abgespalten, es bildet sich fast quantitativ **7**. Aus diesem Grunde erscheint **7** im Massenspektrum von **9** in jedem Falle. Über diesen Ringschluß werden wir später berichten.

In der Reaktion von **2** mit Hydrazinhydrat bildet sich außer dem erwarteten **9** bereits in geringer Menge **5**. Dieses liegt im Reaktionsgemisch jedoch nicht in freier Form, sondern als stabiles Addukt **10** mit dem aus **2** in einer Aldol-Kondensation gleichfalls entstehenden **8** vor, und kann kristallin erhalten werden.

10 wurde auch aus seinen Komponenten (**5** + **8**) erhalten, es bildet sich mit guter Ausbeute jedoch auch dann, wenn man zum Reaktionsgemisch bei der Herstellung von **9** noch Alkalihydroxid gibt. **10** wird in verd. Salzsäure gespalten, **8** bleibt dabei unverändert zurück. In heißem Methanol bildet sich **10** aus **8** + **9** nicht. Hieraus folgt, daß der Ringschluß von **9** zu **5** basisch katalysiert werden kann (siehe exp. Teil).

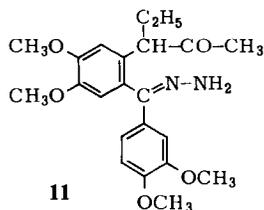
Demgegenüber geht die Cyclokondensation von **9** bei der Einwirkung von Mineral-säuren auch bei Raumtemperatur momentan vor sich, dabei entstehen die entsprechenden Salze von **5**. Beim Alkalisieren der wäßrigen Lösungen der Salze scheidet sich $5 \cdot H_2O$ aus. Dieses verliert sein Kristallwasser bei $60-80^\circ C$ im Vakuum oder beim Umkristallisieren und nimmt dieses später nicht wieder auf. Wird die Freisetzung in Methanol durchgeführt oder wird **5** aus Methanol umkristallisiert, so entsteht $5 \cdot CH_3OH$, das sein Kristallmethanol beim Schmelzen oder in Wasser von $70-80^\circ C$ schnell verliert. Zur Reinigung von **5** empfehlen wir den Weg über das Methanol-Addukt, dieses liefert das reinste Produkt. **5** bindet auch aus überschüssigen Mineral-säuren nur ein Proton, das nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen an N-3 gebunden wird³⁸⁾.

Wir haben **5** aus **2** auch im Eintopfverfahren in Essigsäure/konz. Salzsäure bzw. Isopropylalkohol/konz. Schwefelsäure hergestellt. Die Darstellung von **5** wurde also auf den folgenden Wegen realisiert:



Aus **3a-d** bildet sich **5** mit Hydrazinhydrat in heißem Äthanol sehr schnell. Ähnlich schnell verläuft die Reaktion auch in warmem Eisessig. Dies gibt einen Hinweis auf den Reaktionsmechanismus: die geöffnete Verbindung muß eine aliphatische Ketogruppe enthalten (**11**), die viel reaktionsfähiger ist als die aromatische.

³⁸⁾ Darüber wird später berichtet.



*Balaban*³⁹⁾ erhielt ein dem Produkt **11** ähnliches Monooxo-Zwischenprodukt, indem er zur Lösung des überschüssigen primären Amins (H_2NOH , PhNHNH_2) in der Kälte die wäßrige Lösung eines Pyryliumsalzes gab. Diese Reaktion haben wir auch mit Hydrazinhydrat und **3c** nachgearbeitet. Die Reaktion verläuft momentan, es entsteht ein flockiger Niederschlag. Im IR-Spektrum erscheint tatsächlich die erwartete aliphatische $\nu\text{C}=\text{O}$ -Bande (1720 cm^{-1}), was die Struktur **11** beweist. Auf Grund der thermischen Instabilität kann **11** nicht umkristallisiert werden. Beim Erhitzen in Äthanol, Äthylacetat oder Benzol entsteht **5** mit 60–70proz. Ausbeute.

Lichtabsorption von **5**, **5**·HCl, **5**·HClO₄, **7**, **7**·HCl, **9** und 3,3',4,4'-Tetramethoxybenzophenon. λ in nm; * Schulter

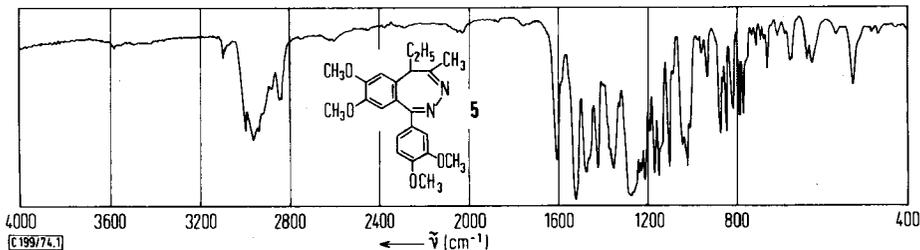
	Lösungsmittel	λ_1	ϵ_1	λ_2	ϵ_2	λ_3	ϵ_3
5	Methanol	310	16100	272*	11200	239	26300
	Äthanol	311	16200	272*	11400	239	26200
	Äthanol ⁴⁰⁾	309	16900	271	11700	238	27800
	Wasser	310	16700	272*	11200	240	26300
	Chloroform	312	16500	272*	11450	241	26300
	Benzol	311	16000				
5 ·HCl	Äthanol	312	17480	272*	12300	238	27300
5 ·HClO ₄	Äthanol	312	16450	272*	11600	239	26300
	Äthanol	339	9300	285*	9300	250	48000
7	Äthanol ¹²⁾	338	8100	285*	8300	249	47900
	Äthanol	358	8600	321	8400	254	43500
7 ·HCl	Äthanol	315	13200	284	12100	238	29540
	Äthanol ⁴⁰⁾	313	13000	280	12300	235	29700
9	Äthanol	315	15790	284	12190	234	23450
	Äthanol	315	15790	284	12190	234	23450
3,3',4,4'- Tetramethoxy- benzophenon	Äthanol	315	15790	284	12190	234	23450

Das UV-Spektrum von **5**⁴⁰⁾ (Tab.) ist dem von **5**·HCl, **5**·HClO₄, **9** und 3,3',4,4'-Tetramethoxybenzophenon ähnlich, weicht von **7** und **7**·HCl jedoch wesentlich ab.

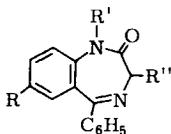
Die IR-Spektren (**5** siehe Abb.) beweisen die erwarteten Strukturen. Die Carbonyl-Banden von **2** (aromatisch 1662 , aliphatisch 1720 cm^{-1}) wurden bereits beschrieben¹²⁾. In **9** erscheint das Bandenpaar $\nu_{\text{as}}\text{NH}_2/\nu_{\text{s}}\text{NH}_2$ bei 3580 und 3410 und die aromatische $\nu\text{C}=\text{O}$ -Bande bei 1655 cm^{-1} . Im IR-Spektrum von **5**·HCl erscheint im Bereich von 2800 bis 1800 cm^{-1} breit und gegliedert auch die Absorption des ionischen NH.

³⁹⁾ A. T. Balaban, *Tetrahedron* **24**, 5059 (1968).

⁴⁰⁾ Die Spektren wurden von unseren Verbindungen bzw. nach unseren Angaben hergestellten Verbindungen auch in Fa. *Laboratories Diamant*, Paris (*Ph. Vassort* und *C. Demonsthere*) aufgenommen (Bericht vom 1. 10. 1970). Alle unsere gezeigten Spektren stammen aus den Jahren 1966 bis Sommer 1970.

Abb. IR-Spektrum von **5** in KBr

Das unsubstituierte *5H(3H)*-2,3-Benzodiazepin („Cyclohomophthalazin“) ist nicht bekannt, der schwer zugängliche Homophthalaldehyd²⁴⁾ oder das 2-Benzopyrylium-hexachloroferrat⁴¹⁾ ist mit Hydrazin noch nicht umgesetzt worden. Das von uns hergestellte **5** ist die erste Verbindung mit *5H*-2,3-Benzodiazepin-Struktur, aus welcher sich das *3H*-Tautomere in nachweisbaren Mengen selbst bei 130°C nicht bildet. In der Literatur⁴²⁾ wurden nur Verbindungen beschrieben, die um eine oder zwei Oxidationsstufen niedriger bzw. höher liegen als das Grundskelett (z. B. 4,5-Dihydro-*3H*-2,3-, 2,3,4,5-Tetrahydro-*1H*-2,3-benzodiazepin, 3-Aryl-3,4-dihydro-*5H*-2,3-benzodiazepin bzw. z. B. 3,5-Dihydro-1-methyl-3-phenyl-*4H*-2,3-benzodiazepin-4-on, 2,5-Dihydro-4-phenyl-*1H*-2,3-benzodiazepin-1-on, 2,3-Dihydro-2,3-benzodiazepin-1,4-dion).



R	R'	R''	Warenzeichen
Cl	CH ₃	H	Valium® [®] , Diazepam
NO ₂	H	H	Mogadon® [®] , Nitrazepam
Cl	H	OH	Serax® [®] , Oxazepam

12

Die 1,4-Benzodiazepin-2-one⁴²⁾ der allgemeinen Formel **12** sind pharmakologisch interessante Produkte. Zu dieser Gruppe gehört auch das 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-*3H*-1,4-benzodiazepin-4-oxid·HCl (Librium®[®], Chlordiazepoxid). **5** erweist sich bei peroraler Applikation als ein Tranquillans mit günstigerer therapeutischer Breite als das Meprobamat, Trioxazin oder Diazepam³⁵⁾: es hat keine muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkung, und auch mit alkoholpotenzierender Wirkung muß nicht gerechnet werden⁴³⁾.

Für die Aufnahme und Auswertung der Spektren, für die Mikroanalysen und Kristallanalysen sind wir den Herren Dr. P. Sohár, Gy. Horváth, Dr. J. Lipták, Dr. A. Neszmélyi, Dr. L. Buda, I. Simonyi und M. Medgyasszay zu Dank verpflichtet. Bei der Durchführung der Versuche hat Frau G. Szabó-Czibula wertvolle Hilfe geleistet. Herrn Dr. A. Messmer gilt unsere Anerkennung für fruchtbare Diskussionsbeiträge. Für die pharmakologischen Untersuchungen danken wir Herrn Dr. E. Komlós sowie Frau Dr. L. Erdélyi-Petőcz und Frau Dr. I. Balla-Kosóczy auch an dieser Stelle.

41) B. K. Blount und R. Robinson, J. Chem. Soc. **1933**, 555.

42) S. die zusammenfassenden Arbeiten über Diazepine bzw. Benzodiazepine: F. D. Popp und A. C. Noble, Advan. Heterocycl. Chem. **8**, 21–82 (1967); G. A. Archer und L. H. Sternbach, Chem. Rev. **68**, 747–784 (1968), und dort zit. Lit.; s. noch Y. Tamura, J. Minamikawa, H. Matsushima und M. Theda, Synthesis **1973**, 159.

43) Eine sonderheftgroße Zusammenstellung für die Arzneimittel-Forsch. ist in Vorbereitung.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. — Zu den spektroskopischen Untersuchungen wurden die folgenden Einrichtungen verwendet: UV: Unicam Spektrophotometer SP 800; IR: Zeiss Spektrophotometer UR-10, Jena; NMR: Varian A 60; MS: Varian MAT-SM-1 (Auflösung 1500, Ionisierungsenergie 70 eV, Beschleunigungsspannung 8 eV, Quelltemp. 250°C, Einlaßtemp. 110°C. Die genauen Massen wurden bei einer Auflösung von 15000, mit Perfluorkerosin als Vergleichssubstanz, bestimmt). — Dünnschichtchromatographie (DC): Kiesegel GF 254, Äthylacetat/Benzol 80:20 (Fließmittel A), Äthylformiat/Benzol/Ameisensäure 35:50:25 (B), Detektion mit UV-Licht 254 und 350 nm; oder 0.1 N KMnO₄ + 0.2 N J₂; oder 20% SbCl₅ in CHCl₃. — Röntgenstrukturanalyse: Mikrometa Apparat, 34 kW, 30 mA, CuK α -Strahlung, Weissenberg-Diffraktometer. — Dipolmomentmessung: WTW DMOI-Dipolmeter.

2-(1-Äthyl-2-hydrazonopropyl)-3',4,4',5-tetramethoxybenzophenon (9)

a) Ein Gemisch von 38.6 g (0.10 mol) **2**¹¹⁻¹⁴, 15 g (0.30 mol) 100proz. Hydrazinhydrat und 200 ml absol. Äthanol wurde 3 h unter Rückfluß gekocht, dann wurde über Nacht in den Kühlschränk gestellt. Die ausgeschiedenen feinen farblosen Kristalle wurden abfiltriert, mit 2 × 20 ml absol. Äthanol gewaschen und bei Raumtemp. getrocknet; Ausb. 24.8 g (62%), Schmp. 130–134°C. Aus der 8fachen Menge Äthanol 22.5 g, Schmp. 134–136°C. DC: R_F 0.47 (A), mit **5**, **7**, **8** verunreinigt (R_F 0.39, 0.58, 0.85).

C₂₂H₂₈N₂O₅ (400.5) Ber. C 65.98 H 7.05 N 7.00

a) Gef. C 66.16 H 7.53 N 7.05

b) Gef. C 65.96 H 7.05 N 6.96

Wie vorstehend, jedoch unter Anwendung von nur 0.1 mol Hydrazinhydrat: Ausb. 49%, Schmp. 133–136°C; nach fünfmaligem Umkristallisieren aus Methanol chromatographisch rein, Schmp. 136°C.

b) Zur Lösung von 5.5 ml (80 mmol) 72proz. Hydrazinhydrat in 15 ml Dimethylformamid wurden 10 g (26 mmol) **2** gegeben, dann bei 90°C unter Eiskühlung 45 ml Wasser eingetropfelt. In Form von farblosen Kristallen schied sich **9** aus. Nach Filtration und Waschen mit 3 mal 5 ml Wasser und 10 ml Methanol erhielten wir 8.3 g (80%) mit Schmp. 131–133°C. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus der 7fachen Menge Methanol (Ausb. 92–96%) war **9** chromatographisch rein, Schmp. 136°C. — UV: siehe Tab. 1. — IR: 3580, 3410 ($\nu_{\text{as}}\text{NH}_2/\nu_{\text{s}}\text{NH}_2$), 1655 cm⁻¹ (C=O). — NMR: zwei mit D₂O austauschbare NH-Protonen bei $\delta = 5.02$ ppm. — MS: $m/e = 400$ (M⁺), Interpretation der wichtigsten Fragment-Ionen siehe im Schema.

5-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin (5)

a) 4.00 g (10 mmol) **9** wurden mit 20 ml HCl-gesättigtem Methanol oder Äthanol vermischt und dann zur Trockne eingedampft. Nach Zugabe von 20 ml 5proz. Natronlauge schied sich 5 · H₂O aus; die Lösung war farblos. Das Produkt wurde auf dem Filter mit 2 mal 2 ml Wasser gewaschen und das trockene Rohprodukt aus der 10fachen Menge Isopropylalkohol unter Zugabe von Kohle umkristallisiert. Ausb. 2.7 g (71%) kristallwasserfreies **5**, Schmp. 156 bis 157°C, farbloses bis schwach cremefarbiges Kristallpulver.

C₂₂H₂₆N₂O₄ (382.5) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.33 Gef. C 69.07 H 6.63 N 7.39

Pikrat: Schmp. 206–207°C (Zers.) (absol. Äthanol).

[C₂₂H₂₇N₂O₄]₂C₆H₂N₃O₇ (611.6) Ber. N 11.45 Gef. N 11.33

Hydrochlorid (5·HCl): Schmp. 220–221°C (Zers.) (Methanol). Schwachgelbe Kristalle. — UV: siehe Tab. 1. — IR: 2800–1800 cm⁻¹ (NH[⊕], breit). — NMR³⁸). — DC: *R_F* 0.36 (A), 0.40 (B).

[C₂₂H₂₇N₂O₄]Cl (418.9) Ber. C 63.08 H 6.45 Cl 8.46 N 6.69
Gef. C 63.15 H 6.62 Cl 8.33 N 6.56

Hydrobromid (5·HBr): Schmp. 218–219°C (Zers.) (aus 95proz. Isopropylalkohol).

[C₂₂H₂₇N₂O₄]Br (463.4) Ber. Br 17.23 Gef. Br 17.17

Perchlorat (5·HClO₄): Schmp. 200–202°C (Zers.) (aus 90proz. Isopropylalkohol); gelbe Kristalle.

[C₂₂H₂₇N₂O₄]ClO₄ (482.9) Ber. C 54.72 H 5.64 N 5.80 Gef. C 54.86 H 5.72 N 5.70

b) 5.0 g **9** wurden mit 0.10 g KOH in 50 ml Isopropylalkohol 2 h gekocht, wobei eine rötliche Lösung entstand. Der nach Eindampfen erhaltene Rückstand wurde mit 30 ml Äther auf ein Filter gebracht, mit 2 mal 10 ml Äther sowie 3 mal 5 ml Wasser gewaschen und getrocknet. 1.6 g, Schmp. 150–152°C, aus 10 ml Isopropylalkohol Schmp. 154–155°C, Ausb. 1.15 g. Identifizierung auf Grund des Misch-Schmp., der Mikroanalyse und der DC.

c) 3.86 g (10 mmol) **2** lieferten nach 10stdg. Kochen mit 11 mmol Hydrazinhydrochlorid in 60 ml Äthanol und Eindampfen rohes 5·HCl. Dieses wurde, wie unter a) beschrieben, weiter verarbeitet, 2.55 g (67%), Schmp. 156°C. Die gleiche Ausb. an **5** konnte erreicht werden, wenn 10 mmol **2**, 11 mmol Hydrazinhydrat, 60 ml Äthanol und 5 mmol Schwefelsäure verwendet wurden.

d) 4.41 g (10 mmol) **3a**·HCl ([C₂₂H₂₅O₅]Cl·HCl)^{15,12} wurden in 35 ml Methanol bei 40°C gelöst, die Lösung wurde auf 20–25°C abgekühlt, und 0.75 g (15 mmol) 100proz. Hydrazinhydrat in 5 ml Methanol wurden zugegeben. Die orangefarbene Lösung färbte sich dabei hellgelb. Es wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 3 ml Wasser digeriert, schließlich auf 0°C abgekühlt und filtriert. Das blaßgelbe, rohe 5·HCl zersetzt sich bei 205°C. Gef. N 6.52 Cl 8.21.

Die Lösung von 2 g des Hydrochlorids in 15 ml Wasser wurde mit konz. Ammoniak- oder Natriumhydroxidlösung auf pH 11–12 gebracht. Es schied sich ein voluminöser weißer Niederschlag aus. Nach Filtrieren, mehrmaligem Waschen mit wenig Wasser und Trocknen bei 25°C erhielten wir 1.6 g 5·H₂O. Kristallwasserverlust bei 100–116°C, nach Wiedererstarren Schmp. 154–156°C.

C₂₂H₂₆N₂O₄·H₂O (400.5) Ber. C 65.98 H 7.05 N 7.00 Gef. C 65.59 H 7.20 N 6.95

Beim Umkristallisieren verliert das Produkt sein Kristallwasser: 0.50 g wurden in 5 ml Isopropylalkohol heiß gelöst, die Lösung wurde auf die Hälfte eingengt und in den Kühlschrank gestellt. Die ausgeschiedenen, hell-cremefarbenen, durchsichtigen, körnigen Kristalle hatten einen Schmp. von 156–157°C; 0.45 g.

e) 10 mmol **3a**–**d** wurden in 50 ml warmem Methanol gelöst. Zur dunkelgelben Lösung wurden 1.25 g (25 mmol) 100proz. Hydrazinhydrat gegeben. Die Farbe der Lösung hellte sich auf. Es wurde fast bis zur Trockne eingedampft, 20 ml Wasser wurden zugesetzt, das Benzodiazepin-Derivat wurde auf ein Filter gebracht und mit 2 mal 2 ml Wasser gewaschen. Das trockene Rohprodukt (3.0 g) wurde aus der zehnfachen Menge Isopropylalkohol unter Klärung mit Kohle umkristallisiert. Ausb. 2.6 g (68%), Schmp. 156–157°C.

f) *Eintopfverfahren*: Zur Suspension von 138 g (0.357 mol) fein pulverisiertem **2** in 615 ml Isopropylalkohol wurden unter Rühren und Wasserkühlung im Laufe von 15 min 20 ml (0.366 mol) konz. Schwefelsäure getropft. Das Reaktionsgemisch färbte sich gelb, und seine Temp. stieg auf 30–35°C. Nun wurde im Laufe von 30 min im heißen Wasserbad bis zum Sieden erhitzt. Der größte Teil des gebildeten gelben **3c** lag in gelöster Form vor. Nach

Abkühlen auf 60°C wurden in 30–60 min 39.2 g (0.74 mol) 94 proz., in 32 ml Isopropylalkohol gelöstes Hydrazinhydrat zugegeben. Die Reaktion ist schwach exotherm, trotzdem kühlt sich das Reaktionsgemisch bis zum Ende der langsamen Zugabe auf 35–40°C ab. Seine lebhaft gelbe Farbe hellt sich stark auf. Innerhalb von 30 min wurden nun in Anteilen von 1–2 g 16.8 g (0.20 mol) NaHCO₃ und 4.5 g Aktivkohle zugegeben. Dann wurde im Laufe von 30 min erneut bis zum Sieden erhitzt. Die heiße Lösung wurde klarfiltriert, die Aktivkohle mit 10 ml heißem Isopropylalkohol gewaschen und die Lösung vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde unter Anwendung von 5 g Aktivkohle aus 445 ml Methanol umkristallisiert, die Aktivkohle wurde mit 25 ml heißem Methanol nachgewaschen. Aus der hellgelben, klaren Lösung schied sich während des Abkühlens 5·CH₃OH aus. Nach Eiskühlung wurde filtriert und mit 50 ml eiskaltem Methanol gewaschen. Ausb. 103 g (70%), schmilzt bei 95–98°C, erstarrt nach Methanolverlust und schmilzt bei 156°C erneut. — UV und DC: wie 5.

C₂₂H₂₆N₂O₄·CH₄O (414.5) Ber. C 66.65 H 7.30 N 6.76 Gef. C 66.50 H 7.20 N 6.82

Die Entfernung des Methanols aus 5·CH₃OH kann durch Trocknen bei 60–70°C erfolgen, zweckmäßiger jedoch durch Suspendieren in heißem Wasser und Filtrieren. Auf diese Weise kann sulfatfreies, farbloses 5 erhalten werden; Ausb. 93.5 g (68%); Schmp. 156–157°C.

g) *Eintopfverfahren*: 19.3 g (50 mmol) 2, 20 ml Eisessig (als Lösungsmittel) und 5 ml (63 mmol) konz. Salzsäure wurden unter Rühren erwärmt. Beim Erreichen der inneren Temp. von 90–95°C bildete sich eine orangerote Lösung, die bei dieser Temp. noch weitere 15 min gerührt wurde (Bildung von 3a). Die Wärmezufuhr wurde nun unterbrochen, und zu der auf 60°C abgekühlten Lösung wurden im Laufe von 3–5 min 4 ml (78.5 mmol) 98proz. Hydrazinhydrat getropft. Die Temp. stieg auf 73°C an. Das Wasserbad wurde nun wieder unter den Kolben gestellt, und bei 85°C Innentemp. ließ man eine Lösung von 2.7 g (67.5 mmol) NaOH in 10 ml Wasser einfließen. Nach Zugabe von 20 ml Methanol entstand aus der milchartig getrübbten eine klare, weingelbe Lösung, deren Temp. 80°C betrug. Das Wasserbad wurde weiter heiß gehalten, und 220 ml Wasser wurden so zugegeben, daß sich der Kolbeninhalt nicht unter 80°C abkühlte. Nach Zugabe von 60–65 ml Wasser begann sich 5 kristallin auszuscheiden. Es wurde weitere 30 min heiß gerührt, dann auf 15–20°C gekühlt, abfiltriert und mit 3 mal 10 ml Wasser gewaschen. Das hell cremefarbige feuchte Rohprodukt wog 24–26 g, nach Trocknen bei 60–70°C 17.25–18.0 g (90.4–94.0%), und schmolz bei 152–156°C. Es wurde in 85 ml heißem Methanol gelöst, die Lösung mit 1 g Kohle entfärbt, filtriert und mit 2×5 ml heißem Methanol nachgewaschen. Aus der hell-weingelben Lösung begann beim Abkühlen die Ausscheidung des Methanol-Addukts von 5. Nach dem Erkalten wurde filtriert, mit 2 mal 5 ml kaltem Methanol gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausb. 16.4–16.8 g farbloses 5·CH₃OH. Man verrührte es mit 50 ml Wasser, erwärmte auf dem Wasserbad 1 h auf 80°C und hielt eine weitere h unter gelegentlichem Rühren bei dieser Temp. Die Kristalle verlieren dabei ihren Methanolgehalt. Nach Abkühlen auf 15–20°C wurde filtriert, mit 3 mal 5 ml Wasser gewaschen und bei 60–70°C/60–100 Torr getrocknet. Ausb. 15.0–15.6 g (78.5–81.7%) 5, farbloses Kristallpulver, Schmp. 156–157°C.

UV: siehe Tab. 1. — IR (Abb.): keine NH-Bande. — NMR (CDCl₃): δ = 6.77–7.58 ppm (5 arom. H), 3.73–3.97 (4 OCH₃), 2.76 (5-H), 2.08 (Äthyl-CH₂), 1.98 (4-CH₃), 1.1 (Äthyl-CH₃), weiteres siehe nachstehend³⁷. — MS: *m/e* = 382 (M⁺), siehe nachstehend³⁷. — DC: R_F 0.37 (A), 0.40 (B). — Dipolmoment (Benzol, 25°C): 3.89 D. — Röntgenstrukturanalyse: Monokline, farblose Prismen, Schmp. 156–157°C, C₂₂H₂₆N₂O₄, Mol.-Masse 382.2. Gitterkonstanten: *a* = 14.87 ± 0.01 Å, *b* = 8.197 ± 0.005 Å, *c* = 16.63 ± 0.01 Å, β = 95.1 ± 0.1°, V_{EZ} = 2019 ± 1 Å³, Z = 4, D_{ber} = 1.258 g/cm³ (gef. durch Flotation 1.254). Raumgruppe P2₁/a.

C₂₂H₂₆N₂O₄ (382.5) Ber. C 69.09 H 6.85 N 7.33 Gef. C 69.11 H 6.80 N 7.33

5-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5 H-2,3-benzodiazepinium-[1-äthyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-2-naphtholat] (10)

a) Die im Verfahren a) zur Herstellung von **9** erhaltene äthanolische Mutterlauge wurde noch 3 Tage im Kühlschrank gehalten. Es schieden sich 8–12 g eines hell cremefarbenen, bei 166–168°C schmelzenden Kristallpulvers aus. Aus absol. Äthanol blaßgelbes Kristallpulver, Schmp. 168°C, Ausb. 85%. — IR: OH-Bande bei 3453 cm⁻¹ sehr klein, dagegen von **8** sehr groß. — DC: zersetzt sich auf dem Sorptionsmittel in seine Komponenten, *R_F* 0.40 (**5**) und 0.72 (**8**) (B).

[C₂₂H₂₇N₂O₄]C₂₂H₂₃O₅ (750.9) Ber. C 70.38 H 6.74 N 3.73 Gef. C 70.27 H 6.84 N 3.76

b) Ein Gemisch von 3.86 g (10 mmol) **2**, 0.60 g (12.5 mmol) 100proz. Hydrazinhydrat, 0.1 g KOH, 30 ml absol. Äthanol und 10 ml Benzol wurde 10 h unter Rückfluß gekocht, dann wurden 20 ml des Lösungsmittelgemisches abdestilliert. Der Rückstand wurde einen Tag im Kühlschrank stengelassen, das hell cremefarbene **10** wurde abfiltriert und mit 5 ml Methanol gewaschen; Ausb. 2.7 g (72%), Schmp. 164–167°C. Aus der 18fachen Menge Isopropylalkohol oder der 30fachen Menge Methanol umkristallisiert, werden 80% zurückgewonnen; Schmp. 168°C. Keine Schmp.-Depression mit dem Produkt nach a).

c) Aus 40 ml einer heißen absol. äthanolischen Lösung von 3.82 g (10 mmol) **5** und 3.68 g (10 mmol) **8**¹¹⁾ schieden sich beim Erkalten 6.55 g (87.5%) des bei 168°C schmelzenden reinen Naphtholats aus (N 3.65%), dessen Schmp. sich auch nach Umkristallisation aus Isopropylalkohol oder Methanol nicht mehr erhöhte. Die auf mehreren Wegen erhaltenen Addukte zeigten keine Schmp.-Depression.

[199/74]