

Heterocyclische Verbindungen, VI<sup>1)</sup>

## Bildung von Isomeren bei der Acylierung von Verbindungen mit 1-Aryl-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin-Skelett

Jenő Körösi \*, Tibor Láng, Pál Sohár, András Neszmélyi \*, Gyula Horváth und Gábor Zólyomi

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

Eingegangen am 1. Juli 1983

Bei der Acetylierung von 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin (**1**)<sup>2,3)</sup> mit heißem Acetanhydrid werden die Isomeren **2a** und **3a** im Verhältnis von  $\approx 1:1$  gebildet. Die Acetylierung von **1** in Gegenwart von Pyridin führt ausschließlich zu **2a**<sup>5)</sup>, die des Hydrochlorids von **1** (**4**)<sup>2,6)</sup> in heißem Acetanhydrid ausschließlich zu **3a**. **2a** und **3a** können nicht ineinander umgewandelt werden, doch kann **3a** aus **2a** über **5** dargestellt werden. Während **3a** beständig gegen wäßrige Hydrolyse ist, wird unter denselben Bedingungen **2a** durch Ringöffnung in **7a** übergeführt. Mittels Propionsäureanhydrid wurden **2b**, **3b** und **7b** und mittels Benzoesäureanhydrid **3c** synthetisiert. Für die Zuordnung des <sup>13</sup>C-NMR-Spektrums von **3a** wurden <sup>13</sup>C-markiertes **1** (**17**) und **3a** (**18**) hergestellt. Für die Acetylierung von 5H-2,3-Benzodiazepin-Basen und ihrer Salze werden noch weitere Beispiele angegeben (**22** – **26**).

Heterocyclic Compounds, VI<sup>1)</sup>

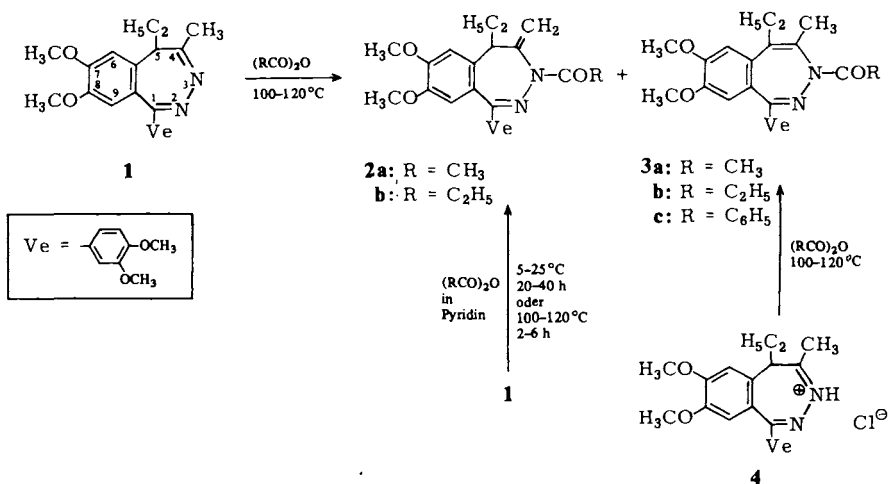
### Formation of Isomers upon Acylation of Compounds Having a 1-Aryl-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine Skeleton

Acetylation of 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine (**1**)<sup>2,3)</sup> in hot acetic anhydride yields the isomers **2a** and **3a** in equal proportions. Acetylation of **1** in the presence of pyridine led exclusively to **2a**<sup>5)</sup>, that of **1** · HCl (**4**)<sup>2,6)</sup> in hot acetic anhydride solely to **3a**. **2a** and **3a** mutually fail to interconvert. However, **3a** may be prepared from **2a** via **5**. While **3a** was resistant against aqueous hydrolysis, at the same conditions **2a** was converted into **7a** by ring fission. **2b**, **3b**, and **7b** were synthesized by applying propionic anhydride, and **3c** from **4** by using benzoic anhydride. <sup>13</sup>C-labelled **1** (**17**) and **3a** (**18**) were prepared to assign the <sup>13</sup>C NMR signals of **3a**. Furthermore, some additional examples are presented for the acetylation of 5H-2,3-benzodiazepines and their salts (**22** – **26**).

Die Reaktion von 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin (**1**)<sup>2,3)</sup> in heißem Acetanhydrid führte mit guter Ausbeute zu einem Produkt, das sich sowohl dünn-schichtchromatographisch wie massenspektrometrisch als ein  $\approx 1:1$ -Gemisch von zwei *N*-Acetyl-Derivaten erwies. Aufgrund des großen Unterschiedes im *R<sub>F</sub>*-Wert konnten die beiden Verbindungen säulenchromatographisch leicht

\*) Zentralforschungsinstitut für Chemie der UAdW, H-1525 Budapest, Postfach 17, Ungarn.

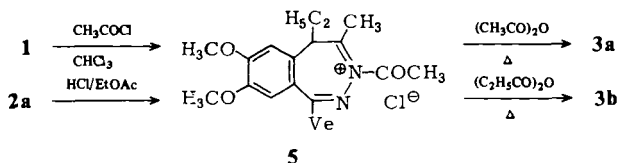
getrennt werden. Die Strukturzuordnung von **2a** konnte aufgrund des  $^1\text{H-NMR}$ - sowie des Massenspektrums eindeutig, die von **3a** (s. unten) mit großer Wahrscheinlichkeit vorgenommen werden.



Verbindungen **2a** und **3a** sind schon 1971 dargestellt<sup>4)</sup> und ihre Reaktionen untersucht worden. Inzwischen wurde **2a** aus **1** in Pyridin mit guter Ausbeute auch von *Lempert-Sréter*<sup>5)</sup> erhalten.

Um gute Ausbeuten an **2a** und **3a** zu erzielen, wurden weitere Versuche durchgeführt. In Gegenwart von Pyridin wird aus **1** nicht nur bei niedriger (5–25°C, 20–40 h), sondern auch bei höherer (100–120°C, 2–6 h) Temperatur ausschließlich **2a** gebildet. Mit Säurechloriden in Pyridin können andere Verbindungen des Typs **2** hergestellt werden<sup>5)</sup>, aber nach unserer Erfahrung sind die Ausbeuten gering. Bei der Reaktion des salzsauren Salzes von **1** (**4**)<sup>2,6)</sup> mit Acetanhydrid wurde überraschend ausschließlich **3a** gebildet.

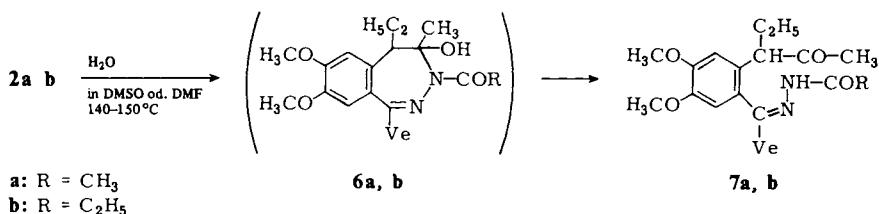
Thermische (z. B. bei 150°C in DMSO) oder basekatalysierte<sup>7)</sup> Isomerisierungsversuche **2a** → **3a** oder **3a** → **2a** blieben erfolglos. Doch konnten **3a** und **3b** aus **2a** über **5** erhalten werden.



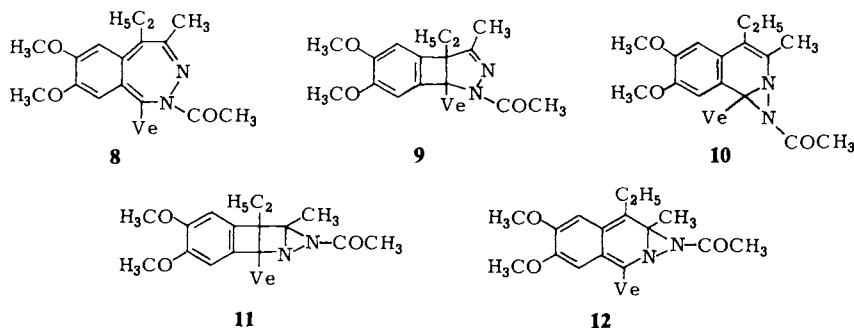
Das aus **2a** durch Salzsäureaddition gewonnene **5** erwies sich mit dem aus **1** durch Acetylchlorid-Addition gewonnenen Acetylierungsmittel als identisch. Das Addukt ist extrem hygroskopisch und zerfällt sehr schnell unter Bildung von **4** hydrolytisch. **3a** bildet dagegen in Chloroform oder Ethylacetat ein Hydrochlorid, das keine Acetylierungseigenschaften besitzt und in Wasser oder in wäßrigem Ethanol durch HCl-Verlust wieder in **3a** übergeht.

Aus **1** werden mit Propionsäureanhydrid **2b** und **3b**, aus **4** mit Benzoesäureanhydrid **3c** gewonnen.

Ähnlich wie Diacylimine werden **2a, b** mit Wasser hydrolysiert. Mit wenig Wasser enthaltendem DMSO oder DMF dürften **6a, b** entstehen, deren siebengliedriger Ring sofort zu **7a, b** gespalten wird.



Während im Falle von **2a, b** und **7a, b** die IR-, <sup>1</sup>H-NMR- und Massenspektren eindeutig für die angegebenen Formulierungen sprechen, konnte die Konstitution der Verbindungen **3** erst durch <sup>13</sup>C-NMR-Analysen (**17, 18**) bzw. Darstellung von Derivaten (**19a, b, 20a-d**) gesichert werden. Für **3a** konnten auch die Alternativen **8-12** in Frage kommen.



Die UV-Spektren der entsprechenden *N*-Acyl-Paare **a, b** sind einander ähnlich (Tab. 1). Für Vergleichszwecke geben wir auch die UV-Parameter von **1**<sup>2)</sup> an.

Tab. 1. UV-Absorptionen (Ethanol,  $\lambda$  in nm. \* Schulter)

	$\lambda_1$	$\epsilon_1$	$\lambda_2$	$\epsilon_2$	$\lambda_3$	$\epsilon_3$	$\lambda_4$	$\epsilon_4$
<b>1</b> <sup>2)</sup>	311	16200	272*	11400	239	26200	—	—
<b>2a</b>	319	15060	—	—	238	28290	208	36210
<b>2b</b>	320	15600	—	—	234	27000	211	31000
<b>3a</b>	316	11430	—	—	246	33200	208	33200
<b>3b</b>	315	10000	—	—	244	30000	213	28000
<b>7a</b>	312	18020	292	18020	231*	27090	211	38130
<b>7b</b>	314	19500	292	20000	233*	27000	213	39500

In den IR-Spektren erscheint die Amid-I-Bande der *N*-Acetyl-Gruppe bei 1658 (**2a**), 1643 (**3a**) und 1683  $\text{cm}^{-1}$  (**7a**). Im Spektrum von **7a** liegen die  $\nu\text{NH}$ -Banden bei 3300 (Monomeres) und 3285  $\text{cm}^{-1}$  (Assoziation) und die der aliphatischen Ketogruppe bei 1707  $\text{cm}^{-1}$ .

Die Zuordnung der  $^1\text{H-NMR-Spektren}$  von **2a** und **3a** ist schon beschrieben<sup>4)</sup>, die von **2b**, **3b**, **7a** und **b** im experimentellen Teil angegeben.

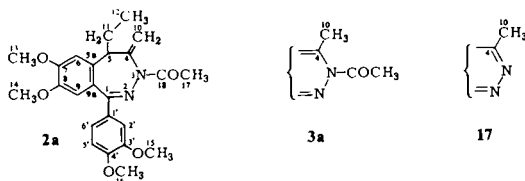
$^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ : In **2a** (Tab. 2) wird die  $\text{>C}=\text{CH}_2$ -Gruppe am Heteroring durch Signale bei  $\delta = 144.8$  und  $110.4$  angezeigt. Die  $\text{C}^1=\text{N}^2$ -Doppelbindung ( $\delta_{\text{C}^1} = 156.0$ ) und das tert. C-5 ( $\delta = 53.7$ ) sind gegenüber **1** unverändert geblieben.

Tab. 2.  $^{13}\text{C}$ -chemische Verschiebungen von **1**<sup>3)</sup>, **2a**, **3a**, **17** und **18** ( $\delta$ -Werte [ppm])

C-	<b>1</b>		<b>2a</b>	<b>3a</b>	<b>17</b>		<b>18</b>
	a)	b)			a)	b)	
12	12.40	12.87	12.43	13.35	12.58	13.03	13.35
10	17.53	25.56	110.4	16.53	17.80	25.85	16.54
11	19.88	18.69	23.84	24.24	19.93	18.64	24.26
5	46.21	54.50	53.73	129.9	46.02	54.22	128.5
13–16		56.26	56.03–56.17	56.17	56.03–56.20		56.10
5'		105.6	107.9	109.4	104.6		109.2
6	111.5	113.2	110.8	111.1	110.6	112.0	110.9
2'	113.0	115.1	112.7	112.8	111.8	114.1	112.7
9		114.0	115.6	113.1	112.9		112.9
5a	123.1	121.9	122.4	127.6	122.9	121.9	127.5
6'	123.7	123.3	122.8	124.3	124.3	123.1	124.2
1'	132.3	133.1	133.6	136.0	131.7	132.5	135.9
9a	136.0	137.9	139.7	137.0	135.6	137.4	136.7
7	147.0	147.2	146.9	146.7	147.8		146.5
8	149.7	149.6	148.9	149.4	149.1		149.1
3'	151.3	151.2	150.4	151.0	150.7		151.0
4'	153.0	152.7	151.3	151.9	152.3		151.8
4	156.2	156.4	144.8	138.2	156.2		138.1
1	157.3	156.9	156.0	168.9	157.0	156.8	171.5
17	–	–	23.95	21.67	–	–	21.68
18	–	–	172.1	171.7	–	–	172.9

a) Mehrheitskonformerer. – b) Minderheitskonformerer.

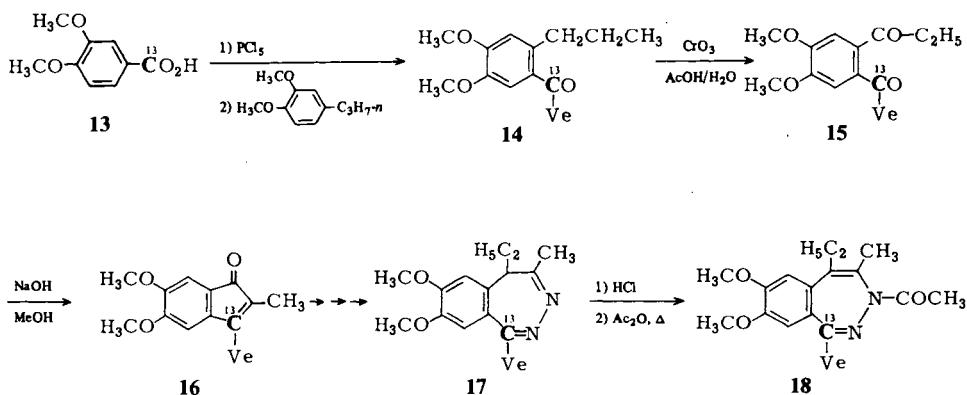
Atom-Bezifferung:



Das Spektrum von **3a** enthält die Signale einer aliphatischen  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung ( $\delta = 138.2$  und  $129.9$ ), die sich nur in 4,5-Stellung befinden kann. Im Einklang mit der Zunahme der Delokalisierung und Konjugation im siebengliedrigen Ring erhöht sich der  $\delta_{\text{C}-1}$  Wert im Vergleich zu **2a** von  $156.0$  auf  $168.9$ . Die Zuordnung der Signale mit großer Verschiebung (C-1 und C-18) wurde durch die Spektren von  $^{13}\text{C}$ -markiertem **1** (**17**) und **3a** (**18**) ermöglicht.

Zwecks Darstellung von **17** wurde ausgehend von **13**<sup>8)</sup> das Verfahren von *v. E. Doe-ring* und *Berson*<sup>9)</sup> angewendet, welches nach unserer Modifizierung eine zehnmal höhere Ausbeute an **16** ergab. Mit unserem<sup>10)</sup> für die Herstellung von 1-(3,4-Dimethoxy-

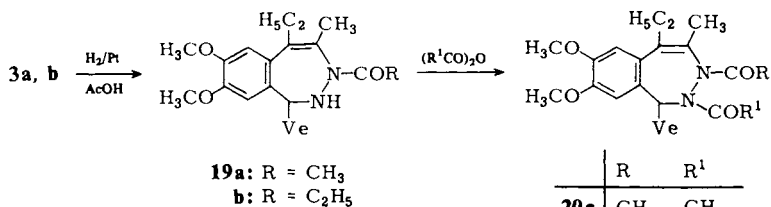
phenyl)-5-([ $1-^{14}\text{C}$ ]ethyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5*H*-2,3-benzodiazepin entwickelten Verfahren wurde dann **17** aus **16** hergestellt<sup>10,11)</sup>, das zu **18** ([ $1-^{13}\text{C}$ ]-**3a**) acetyliert wurde.



Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren haben gleichzeitig bewiesen, daß im Gegensatz zu **1** Verbindungen vom Typ **2** und **3** konformativ homogene Systeme sind.

Die massenspektroskopischen Daten sind im experimentellen Teil angegeben, über die unerwartete Fragmentierung von **3a** – **c** wird später berichtet.

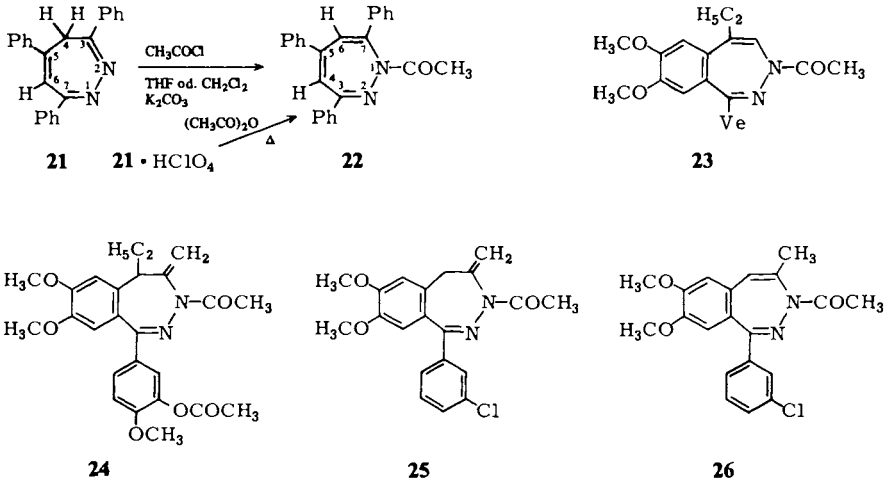
Bei der katalytischen Hydrierung von **3a** und **b** entstehen die 1,2-Dihydro-Derivate **19a, b**, in die eine weitere Acylgruppe nur unter sehr drastischen Bedingungen eingeführt werden kann (**20a** – **d**). Die  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren beweisen die Struktur und Konformation von **19a, b** und **20a** – **d**<sup>12)</sup>. Über **19, 20** wird an anderer Stelle berichtet.



	R	R <sup>1</sup>
<b>20a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>d</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>

## Weitere Acetylierungen

*Snieckus* und Mitarbb.<sup>14)</sup> haben aus 3,5,7-Triphenyl-4*H*-1,2-diazepin (**21**)<sup>13)</sup> durch Acylierung 1-Acyl-3,5,7-triphenyl-1*H*-1,2-diazepine, unter anderem auch das 1-Acetyl-Derivat (**22**)<sup>14)</sup>, dargestellt. Wir haben aus **21** · HClO<sub>4</sub><sup>6)</sup> mit Acetanhydrid gleichfalls **22** erhalten. Ähnlich kann auch in der Reihe der 5*H*-2,3-Benzodiazepin-Derivate, wenn sich keine Methylgruppe in Position 4 befindet, mit Acetylierung natürlich nur ein Produkt entstehen (s. **23** und Lit.<sup>15)</sup>).



Bei der Acetylierung von 5-Ethyl-1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin<sup>16)</sup> in Pyridin erfolgt bei gleichzeitiger Bildung der erwarteten exo-Doppelbindung sowohl *N*- wie *O*-Acetylierung zu **24**. Falls sich in Position 5 kein Substituent befindet, so ergibt z. B. die Acetylierung von 1-(3-Chlorphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin<sup>16)</sup> mit heißem Acetanhydrid kein 1 : 1-Valenzisomer-Gemisch mehr, sondern **26** als Hauptkomponente, und wenn Pyridin als Reaktionsmedium verwendet wird, das erwartete **25**.

Munro und Sharp<sup>17)</sup> untersuchten 2,3-Benzodiazepine, in denen sich die Aryl(Phenyl)-Gruppe nicht in Position 1, sondern in Position 4 befand. Bei 4-Phenyl-5H-2,3-benzodiazepin war die Acylierung von den Eigenschaften des Acylierungsmittels abhängig: während Acetanhydrid das N-Atom in Position 2 angreift, ergeben Umsetzungen mit Acyl- und Sulfonylhaliden durch Ringverkleinerung 3-Phenylisochinolin-N-imin-Derivate.

Es sei angemerkt, daß Verbindungen mit dem 2,3-Benzodiazepin-Grundskelett (**1**<sup>2,3)</sup> und ähnliche<sup>16)</sup> wertvolle Beruhigungsmittel sind. Durch Acetylierung verschwindet die Wirkung.

Wir danken Frau G. Szabó-Czibula und Frau Zs. Dénes-Surman für die präparative Mitarbeit.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: unkorrigiert. – UV-Spektren: Unicam Spectrophotometer SP 800. – IR (KBr): Perkin-Elmer 457. – 60-MHz-<sup>1</sup>H-NMR: Varian A-60D, internes Tetramethylsilan. – 25-MHz-<sup>13</sup>C-NMR: Varian-XL-100-15-FT-Spektrometer. – MS: MAT-SM-1-Gerät. – Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgel GF 254, Ethylacetat/Benzol (80:20), Detektion mit UV-Licht 254 und 350 nm. – Säulen-Chromatographie: Kieselgel 0.2–0.5 mm (Merck).

3-Acetyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-4,5-dihydro-7,8-dimethoxy-4-methylen-3H-2,3-benzodiazepin (**2a**)

a) 7.64 g (20 mmol) **1**<sup>2)</sup> wurden mit 20 ml Acetanhydrid 4 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die rote Lösung i. Vak. eingedampft. Der harzige Rückstand wurde aus 20 ml 2-Propanol umkri-

stallisiert, Ausb. 6.24 g cremefarbenes Produkt, Schmp. 145–146°C. Aus 30 ml 2-Propanol wiederholt umkristallisiert, wurden 5.7 g blaßgelbes Kristallpulver gewonnen, Schmp. 147–148°C. DC:  $R_F$  0.15 (**3a**) und 0.60 (**2a**) im Verhältnis von ca. 1:1. 5.6 g davon wurden in 15 ml  $\text{CHCl}_3$  gelöst und auf eine mit Kieselgel (0.2–0.5 mm) gefüllte Säule (70 cm  $\times$  25 mm) gebracht. Man eluierte mit Ethylacetat/Benzol (80:20). Die vereinigten, **2a** enthaltenden Fraktionen ( $R_F$  0.57–0.62) dampfte man ein und erhielt 3.0 g Rückstand. Aus 35 ml 2-Propanol umkristallisiert, wurden blaßgelbe Kristalle gewonnen, Ausb. 2.7 g (32%), Schmp. 151–153°C (Lit.<sup>5)</sup> 151–153°C), DC:  $R_F$  0.60. Die Aufarbeitung der **3a**-Fraktionen s. bei **3a**, Methode a). – UV: siehe Tab. 1. – IR: siehe theor. Teil. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )<sup>4)</sup>:  $\delta$  = 6.65–7.50 (m, 5 arom. H), 5.15 und 5.30 (2 s, C=CH<sub>2</sub>), 3.70–3.98 (4 OCH<sub>3</sub>), 3.52 (5-H,  $J$  = 7.5 Hz), 2.48 (CH<sub>3</sub>CO), 1.77 (qui, Ethyl-CH<sub>2</sub>,  $J$  = 7.5 Hz), 0.95 (t, Ethyl-CH<sub>3</sub>,  $J$  = 7.5 Hz). – PFT- $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): siehe Tab. 2. – MS:  $m/z$  = 424 ( $\text{M}^+$ , 100%), 395 (2), 382 (22), 367 (2), 354 (5), 341 (2), 326 (4), 324 (2).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$  (424.5) Ber. C 67.91 H 6.65 N 6.60 a) Gef. C 67.88 H 6.69 N 6.56  
 b) Gef. C 67.71 H 6.73 N 6.50  
 c) Gef. C 67.64 H 6.77 N 6.46

b) Die Lösung von 3.82 g (10 mmol) **1**<sup>2)</sup> in 15 ml wasserfreiem warmem Pyridin wurde bei 25°C mit 15 ml Acetanhydrid vermischt und 2 d bei Raumtemp. stehengelassen. Man gab auf 200 g Eis und erhielt 3.35 g Rohprodukt (**2a**), Schmp. 147–150°C. Aus 30 ml 2-Propanol Ausb. 3.06 g (72%), Schmp. 151–153°C. DC:  $R_F$  0.59.

c) 22.92 g (60 mmol) **1**<sup>2)</sup> wurden mit 90 ml wasserfreiem Pyridin und 30 ml Acetanhydrid 5 h unter Rückfluß erhitzt: binnen 20 min entstand eine Lösung. Diese wurde i. Vak. auf ungefähr 60 g eingedampft und der Rückstand zu 1 l Wasser gegossen. Ausb. 23 g Rohprodukt (**2a**), Schmp. 141–144°C. Dieses wurde erst aus 100 ml, dann wiederholt aus 120 ml 2-Propanol umkristallisiert. Ausb. 18.3 g (72%). DC:  $R_F$  0.61, mit Spuren von **3a** verunreinigt ( $R_F$  0.12). Farblose Kristalle, Schmp. 150–152°C.

*1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-4,5-dihydro-7,8-dimethoxy-4-methylen-3-propionyl-3H-2,3-benzodiazepin (2b)*: Die Suspension aus 3.82 g (10 mmol) gepulvertem **1**<sup>2)</sup> in 15 ml wasserfreiem Pyridin und 10 ml Propionsäureanhydrid war am nächsten Tag in eine Lösung übergegangen, die einen weiteren Tag bei Raumtemp. stehengelassen und dann auf 200 g Eiswasser gegossen wurde. Ausb. 3.85 g Rohprodukt (**2b**), Schmp. 146–150°C. Nach Umkristallisieren aus der zehnfachen Menge Methanol unter Klärung mit Kohle Ausb. 3.4 g (77%), Schmp. 152–154°C; DC:  $R_F$  0.66.

UV: siehe Tab. 1. – IR:  $\nu_{\text{C=O}}$  1670  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.7–7.35 (5 arom. H), 5.15 und 5.30 (C=CH<sub>2</sub>), 3.73–4.01 (4 OCH<sub>3</sub>), 3.6 (5-H), 2.92 (Propionyl-CH<sub>2</sub>), 1.82 (Ethyl-CH<sub>2</sub>), 1.20 (Propionyl-CH<sub>3</sub>), 1.00 (Ethyl-CH<sub>3</sub>). – MS:  $m/z$  = 438 ( $\text{M}^+$ , 75%), 409 (6), 382 (100), 367 (10), 354 (29), 341 (17), 326 (27), 324 (11).

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$  (438.5) Ber. C 68.47 H 6.90 N 6.39 Gef. C 68.61 H 6.92 N 6.36

*3-Acetyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-3H-2,3-benzodiazepin (3a)*

a) Aus **1**: säulenchromatographische Trennung bei **2a** unter a): 2.6 g. Umkristallisiert aus 25 ml 2-Propanol: 2.4 g (29%), Schmp. 182–183°C, farbloses Kristallpulver. DC:  $R_F$  0.13. – UV: s. Tab. 1. – IR: s. theor. Teil. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )<sup>4)</sup>:  $\delta$  = 6.75–7.5 (5 arom. H), 3.75–3.95 (4 OCH<sub>3</sub>), 2.64 (Ethyl-CH<sub>2</sub>), 2.17 oder 2.25 (4-CH<sub>3</sub>), 2.17 oder 2.25 (CH<sub>3</sub>CO), 0.98 (Ethyl-CH<sub>3</sub>). – PFT- $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): s. Tab. 2. – MS:  $m/z$  = 424 ( $\text{M}^+$ , 100%), 409 (14), 381 (17), 367 (10), 341 (86), 340 (38), 326 (40), 287 (10).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$  (424.5) Ber. C 67.91 H 6.65 N 6.60 a) Gef. C 67.94 H 6.66 N 6.62  
 b) Gef. C 67.77 H 6.77 N 6.53  
 c) Gef. C 67.80 H 6.45 N 6.56

b) **Aus 4**: 8.37 g (20 mmol) **4**<sup>2,6</sup>) wurden mit 50 ml Acetanhydrid 6 h auf 100 °C erhitzt. Die rote Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus 25 ml 2-Propanol umkristallisiert. Ausb. 7.18 g (85%), blaßgelbe Kristalle, Schmp. 180–182 °C. – DC:  $R_F$  0.14.

c) *Über 3-Acetyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin-3-ium-chlorid (5)*: Eine Lösung von 3.82 g (10 mmol) **1**<sup>2</sup>) in 5 ml Chloroform wurde mit 1.66 g = 1.5 ml (21 mmol) Acetylchlorid umgesetzt, das Reaktionsgemisch i. Vak. eingedampft und der Rückstand im Vakuumexsikkator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausb. 4.56 g (99%) gelbliches **5**, Schmp. 190–200 °C (Zers.).

$[C_{24}H_{29}N_2O_5]Cl$  (461.0) Ber. Cl 7.69 N 6.08 Gef. Cl 7.58 N 6.19

Aus **2a** wurde dasselbe Produkt gebildet, wenn die Chloroform-Lösung mit HCl-gesättigtem Ethylacetat versetzt, die Lösung mit Ethylacetat verdünnt und nachfolgend i. Vak. eingedampft wurde. Bei der Umsetzung von **5** mit Wasser oder Alkoholen entstand **4**.

4.61 g (10 mmol) **5** wurden mit 20 ml Acetanhydrid 3 h im Ölbad auf 150 °C erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus 30 ml 2-Propanol umkristallisiert. Ausb. 3.45 g **3a**, Schmp. 175–181 °C. Wiederholtes Umkristallisieren aus 12 ml 2-Propanol ergab 3.21 g (76%) Reinprodukt, Schmp. 181–183 °C, keine Misch.-Schmp.-Depression mit den Produkten aus a) und b). – DC:  $R_F$  0.13.

*1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-3-propionyl-3H-2,3-benzodiazepin (3b)*

a) **Aus 4**: 4.18 g (10 mmol) **4**<sup>2,6</sup>) wurden mit 10 ml Propionsäureanhydrid 3 h im Ölbad auf 140 °C erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus 10 ml 2-Propanol umkristallisiert. Ausb. 2.42 g (55%) farblose Kristalle von **3b**, Schmp. 140–142 °C. DC:  $R_F$  0.33. – UV: s. Tab. 1. – IR:  $\nu_{C=O}$  1650  $cm^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.7–7.35 (5 arom. H), 3.77–4.0 (4  $OCH_3$ ), 2.53 und 2.58 (Ethyl- und Propionyl- $CH_2$ ), 2.28 (4- $CH_3$ ), 1.12 (Propionyl- $CH_3$ ), 1.00 (Ethyl- $CH_3$ ). – MS:  $m/z$  = 438 ( $M^+$ , 100%), 423 (8), 381 (12), 341 (80), 340 (25), 326 (30), 301 (6).

$C_{25}H_{30}N_2O_5$  (438.5) Ber. C 68.47 H 6.90 N 6.39 Gef. C 68.61 H 7.01 N 6.28

b) **Aus 5** (s. bei **3a**, Methode c): 2.31 g (5.0 mmol) **5** wurden mit 15 ml Propionsäureanhydrid 6 h im Ölbad auf 150 °C erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus 5 ml Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0.97 g (44%) **3b**, Schmp. 140–142 °C, Misch.-Schmp. mit dem Produkt von a) ohne Depression.

*3-Benzoyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-3H-2,3-benzodiazepin (3c)*: 1.0 g (2.4 mmol) **4**<sup>2,6</sup>) wurde mit 5 g Benzoesäureanhydrid homogenisiert, dann wurde das Gemisch 2 h im Ölbad auf 150 °C erhitzt, in 30 ml Wasser gegossen und konz. Ammoniak auf pH 9 eingestellt. Ausb. 1.6 g. Nach Säulenchromatographie mit Ethylacetat/Benzol (80:20) wurden 1.26 g Rohprodukt zuerst aus **5**, dann aus 2.5 ml 2-Propanol umkristallisiert. Ausb. 0.60 g (51%), Schmp. 106–108 °C. DC:  $R_F$  0.40. – IR:  $\nu_{C=O}$  1622  $cm^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.7–7.7 (10 arom. H), 3.7–4.1 (4  $OCH_3$ ), 2.50 (Ethyl- $CH_2$ ), 2.06 (4- $CH_3$ ), 1.03 (Ethyl- $CH_3$ ). – MS:  $m/z$  = 486 ( $M^+$ , 50%), 471 (11), 445 (12), 381 (10), 349 (10), 340 (100), 105 (26), 77 (5).

$C_{29}H_{30}N_2O_5$  (486.6) Ber. C 71.59 H 6.21 N 5.76 Gef. C 71.75 H 6.30 N 5.56

*N-[(3,4-Dimethoxyphenyl)[2-(1-ethyl-2-oxopropyl)-4,5-dimethoxyphenyl]methyl]acetohydrazid (7a)*: Ein Gemisch von 4.24 g (10 mmol) **2a**, 40 ml DMSO und 0.2 ml Wasser wurde 1 h auf 150 °C erhitzt, dann bei max. 110 °C i. Vak. eingedampft. Der harzige Rückstand wurde zuerst aus 40 ml, dann aus 25 ml 2-Propanol umkristallisiert. Ausb. 2.3 g (52%) farblose Kristalle, Schmp. 168 °C. DC:  $R_F$  0.27. – UV: s. Tab. 1. – IR:  $\nu_{C=O}$  aliph. 1707,  $\nu_{NAcetyl}$  1683,



vNH 3300 und 3285. – MS:  $m/z = 442$  ( $M^{+ \cdot}$ , 17.5%), 425 (3), 383 (6), 369 ( $M^{+ \cdot} - \cdot$ NHNHCOCH<sub>3</sub>, 100), 357 (3), 341 (10), 340 (7).

C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (442.5) Ber. C 65.14 H 6.83 N 6.33 Gef. C 65.00 H 6.95 N 6.24

*N*-{(3,4-Dimethoxyphenyl)[2-(1-ethyl-2-oxopropyl)-4,5-dimethoxyphenyl]methylen}propionohydrazid (7b): Aus 4.38 g (10 mmol) 2b, 30 ml DMF und 0.2 ml Wasser wie bei 7a. Ausb. 1.64 g (36%), Schmp. 172–174°C. DC:  $R_F$  0.33. – UV: s. Tab. 1. – IR:  $\nu C=O$  aliphatic. 1705 cm<sup>-1</sup>,  $\nu N$ Propionyl 1672,  $\nu NH$  3160 und 3080. – MS:  $m/z = 456$  ( $M^{+ \cdot}$ , 3.5%), 439 (3), 383 (5), 369 (100), 341 (11), 340 (10), 326 (3.5).

C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (456.5) Ber. C 65.77 H 7.07 N 6.14 Gef. C 65.38 H 7.25 N 6.10

#### Synthese von 18 aus markierter Veratrumsäure (13)

1) [Carboxy-<sup>13</sup>C]Veratrumsäure (13) wurde nach einem bekannten Verfahren<sup>8)</sup> mit 2.0 g (10.1 mmol) [<sup>13</sup>C]BaCO<sub>3</sub> (Isotopenreinheit 60%, I. C. N. Produkt) hergestellt. Ausb. 1.51 g (82%), Schmp. 180–183°C.

2) [Carbonyl-<sup>13</sup>C]-3',4',4',5'-Tetramethoxy-2-propylbenzophenon (14): 1.507 g (8.28 mmol) 13 wurden mit 1.96 g (9.4 mmol) PCl<sub>5</sub> und 7.5 ml wasserfreiem CS<sub>2</sub> 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen wurde das Säurechlorid mit einer Lösung von 2.4 g (18 mmol) wasserfreiem AlCl<sub>3</sub> und 1.64 g (9.1 mmol) 4-Propylveratrol in 15 ml CS<sub>2</sub> versetzt und weitere 1.5 h unter Rückfluß erwärmt. Dann wurde auf 30 ml 20proz. Salzsäure gegossen, fünfmal mit je 60 ml Benzol extrahiert, die organische Phase zweimal mit 25 ml 10proz. Kalilauge und zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus *n*-Hexan umkristallisiert. Ausb. 1.99 g (70%) gelbliche Kristalle, Schmp. 84.5–87°C.

3) 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2-methyl-[3-<sup>13</sup>C]indenon (16): 1.99 g (5.79 mmol) 14 wurden in einem Gemisch von 17.5 ml Eisessig und 6 ml Wasser bei 0°C gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 3.47 g (34.7 mmol) CrO<sub>3</sub> in 17.5 ml Eisessig und 6 ml Wasser versetzt. Dann wurde weitere 3 h gerührt, über Nacht bei 0°C stehengelassen, auf 60 g Eis gegossen, das rohe 15 viermal mit je 30 ml Benzol extrahiert, die organische Phase mit 15 ml 10proz. Natronlauge und viermal mit je 15 ml Wasser gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das kristalline gelbliche Diketon-Rohprodukt wurde in 15 ml Methanol mit 1.5 ml 10proz. Natronlauge 1 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde abgekühlt und filtriert. Die roten Kristalle wurden mit wenig Wasser und kaltem Methanol gewaschen. Ausb. 0.88 g (45%), Schmp. 202–203.5°C.

4) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-[1-<sup>13</sup>C]-2,3-benzodiazepin (17): Die katalytische Hydrierung von 0.88 g (2.59 mmol) 16 ergab das erwartete 1-Indanon-Derivat (0.91 g, 100%), woraus nach einer bekannten Methode<sup>10)</sup> 0.497 g (1.39 mmol) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-ethyl-5,6-dimethoxy-2-methyl-[3-<sup>13</sup>C]indan gewonnen wurden. Dieses wurde mit inaktivem Indan-Derivat auf 1.25 g ergänzt (3.5 mmol) und dann die Synthese<sup>10,11)</sup> fortgesetzt. Ausb. 0.44 g (1.15 mmol) 17 nach zweimaligem Umkristallisieren, Schmp. 154–156°C. – PFT-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): s. Tab. 2. – MS: Verhältnis 1-<sup>13</sup>C:1-<sup>12</sup>C (auf Molekül-Ion bezogen) 31:69. – DC:  $R_F$  0.46 (Kieselgel PF 254 + 360, Benzol/Cyclohexan/Ethanol 5:4:1).

5) 3-Acetyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-3H-[1-<sup>13</sup>C]-2,3-benzodiazepin (18): Nach Eindampfen einer HCl/EtOAc-Lösung von 17 wurde 17 · HCl gewonnen. Wie bei 3a, b) wurde weitergearbeitet, Schmp. 178–180°C. – PFT-<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): s. Tab. 2.

#### 1-Acetyl-3,4,7-triphenyl-1H-1,2-diazepin (22)

4.23 g (10 mmol) 21 · HClO<sub>4</sub><sup>6)</sup> wurden mit 60 ml Acetanhydrid 2 h unter Rückfluß erhitzt, die rote Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus 2-Propanol umkristallisiert. Ausb. 2.1 g (58%) gelbliche Kristalle, Schmp. 196–197°C (Zers.) (Lit.<sup>14)</sup> 196–196.5°C).

**3-Acetyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-3H-2,3-benzodiazepin (23):** 0.184 g (0.50 mmol) 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin<sup>16)</sup> wurden mit 2 ml Acetanhydrid 2 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand (0.21 g) aus 2 ml Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.082 g (40%), Schmp. 150–152°C, farblose Kristalle. DC:  $R_F$  0.7. – MS:  $m/z = 410$  ( $M^+$ , 100%), 395 (12), 368 (21), 353 (19), 341 (23), 340 (12.75), 326 (26), 267 (42).

**1-(3-Acetoxy-4-methoxyphenyl)-3-acetyl-5-ethyl-4,5-dihydro-7,8-dimethoxy-4-methylen-3H-2,3-benzodiazepin (24):** Eine Lösung von 0.184 g (0.50 mmol) 5-Ethyl-1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin<sup>16)</sup> in 1.2 ml wasserfreiem Pyridin und 0.5 ml Acetanhydrid wurde 1 d stehengelassen, dann mit 15 ml Wasser verdünnt. Nach Dekantieren wurde der klebrige Rückstand in Chloroform gelöst, die Lösung wiederholt mit Wasser gewaschen, dann mit  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt aus 2-Propanol-Lösung mit Wasser gefällt. Ausb. 0.15 g (66%), Schmp. 98–100°C. DC:  $R_F$  0.83. – IR:  $\nu_{C=O}$  (OAc) 1768,  $\nu_{C=O}$  (NAc) 1700  $cm^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 6.7–7.6$  (5 arom. H), 5.08 und 5.2 (C=CH<sub>2</sub>), 3.7–3.95 (3 OCH<sub>3</sub>), 3.5 (5-H), 2.46 (NAc), 2.3 (OAc), 1.7 (Ethyl-CH<sub>2</sub>), 0.95 (Ethyl-CH<sub>3</sub>).

$C_{25}H_{28}N_2O_6$  (452.5) Ber. N 6.19 Gef. N 6.05

**3-Acetyl-1-(3-chlorphenyl)-4,5-dihydro-7,8-dimethoxy-4-methylen-3H-2,3-benzodiazepin (25):** Aus einem Gemisch von 3.29 g (10 mmol) 1-(3-Chlorphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin<sup>16)</sup>, 20 ml Pyridin und 10 ml Acetanhydrid entstand unter Rühren binnen 2 h eine Lösung. Diese wurde nach 20 h Stehenlassen mit 150 g Eiswasser verdünnt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 3.43 g rohes **25**, Schmp. 128–133°C, aus 10 ml 2-Propanol umkristallisiert: Ausb. 2.84 g (77%), farbloses Kristallpulver, Schmp. 134–136°C. DC:  $R_F$  0.85. – IR:  $\nu_{C=O}$  1693  $cm^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 6.5–7.6$  (6 arom. H), 4.88 und 5.35 (C=CH<sub>2</sub>), 3.67 und 3.92 (2 OCH<sub>3</sub>), 3.43 (CH<sub>2</sub>), 2.48 (CH<sub>3</sub>CO). – MS:  $m/z = 370$ ; 372 ( $M^+$ , 44; 14.5%), 328; 330 (100; 36), 327; 329 (21.6; 7), 288; 290 (7; 2.5), 272; 274 (3; 1.1), 176 (5.5), 151 (3.1).

$C_{20}H_{19}ClN_2O_3$  (370.8) Ber. N 7.55 Gef. N 7.60

**3-Acetyl-1-(3-chlorphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-3H-2,3-benzodiazepin (26):** 3.29 g (10 mmol) 1-(3-Chlorphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin<sup>16)</sup> wurden mit 20 ml 2-Propanol und 10 ml 20% HCl enthaltendem 2-Propanol erwärmt. Dabei entstand eine Lösung, aus der sich nach Eindampfen auf die Hälfte 3.3 g Hydrochlorid ausschieden, Schmp. 185–187°C (Zers.). 3.3 g (8.1 mmol) Hydrochlorid wurden mit 20 ml Acetanhydrid 6 h bei 100°C gerührt. Dann wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 10 ml heißem 2-Propanol aufgenommen, und die Lösung mit 50 ml Wasser verdünnt. Ausb. 3.08 g Rohprodukt, Schmp. 174–180°C, das aus 30 ml 2-Propanol umkristallisiert wurde. Ausb. 1.98 g (66%), Schmp. 185–187°C. DC:  $R_F$  0.51. – IR:  $\nu_{C=O}$  1664  $cm^{-1}$ . – <sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 6.5–7.7$  (6 arom. H), 6.33 (5-H), 3.68 und 3.9 (2 OCH<sub>3</sub>), 2.27 (CH<sub>3</sub>CO), 2.27 (4-CH<sub>3</sub>). – MS:  $m/z = 370$ ; 372 ( $M^+$ , 71; 27%), 328; 330 (100; 35), 237; 329 (94; 31), 313; 315 (9.5; 3), 287; 289 (31; 10), 272; 274 (7.5; 2.6), 259 (7.5), 244 (5).

$C_{20}H_{19}ClN_2O_3$  (370.8) Ber. Cl 9.56 Gef. Cl 9.45

<sup>1)</sup> Auszugsweise vorgetragen auf dem I. Europäischen Symposium für Organische Chemie (ESOC I) Köln, 20–23. 8. 1979; V. Mittel.: *J. Körösi, T. Láng, A. Neszmélyi und Gy. Horváth*, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **114**, 301 (1983) [englisch].

<sup>2)</sup> I. Mittel.: *J. Körösi und T. Láng*, Chem. Ber. **107**, 3883 (1974).

- 3) II. Mittel.: A. Neszmélyi, E. Gács-Baitz, Gy. Horváth, T. Láng und J. Körösi, Chem. Ber. **107**, 3894 (1974).
- 4) In das Manuskript von P. Sohár als Beispiel 102 schon im Januar 1972 aufgenommen. Die <sup>1</sup>H-NMR-Daten sind in Kernmagnetische Resonanz-Spektroskopie, Akademie-Verlag, Budapest 1976, veröffentlicht.
- 5) M. Lempert-Sréter, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **83**, 115 (1974) [englisch].
- 6) IV. Mittel.: A. Neszmélyi, T. Láng und J. Körösi, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. **114**, 293 (1983) [englisch].
- 7) Siehe z. B. die Zusammenfassung von A. J. Hubert und H. Reimlinger, Synthesis **1969**, 97.
- 8) A. Murray und D. L. Williams, Organic Syntheses with Isotopes, S. 324, Interscience Publishers, New York 1958.
- 9) W. v. E. Doering und J. A. Berson, J. Am. Chem. Soc. **72**, 1118 (1950).
- 10) III. Mittel.: G. Zólyomi, D. Bánfi, T. Láng und J. Körösi, Chem. Ber. **107**, 3904 (1974).
- 11) A. Müller, L. Toldy, G. Halmi und M. Mészáros, J. Org. Chem. **16**, 481 (1951).
- 12) Vorgetragen auf der Sitzung der Akademischen Arbeitsgemeinschaft Stoff- und Molekülstruktur, Mátraháza, Ungarn, 8. – 10. 10. 1979; s. P. Sohár, Zs. Méhesfalvi-Vajna, A. Neszmélyi, T. Láng und J. Körösi, Kémiai Közlemények [Budapest] **54**, 290 (1980) [ungarisch, englische Zusammenfassung].
- 13) O. Buchardt, L. Christian, U. Svanholm, A. M. Duffield und A. T. Balaban, Acta Chem. Scand. **23**, 3125 (1969).
- 14) D. J. Harris, G. Y.-P. Kan, V. Snieckus und O. Buchardt, Synthesis **1975**, 603.
- 15) M. Enkaku, J. Kurita und T. Tsuchiya, Heterocycles **16**, 1923 (1981).
- 16) Gyógyszerkutató Intézet (Erf. J. Körösi, T. Láng und Mitarb.), Ung. Pat. 179 018 (19. 10. 1978) = z. B. EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár, D.O.S. 2940 483 [Chem. Abstr. **93**, 168 318d (1980)].
- 17) D. P. Munro und J. T. Sharp, Tetrahedron Lett. **23**, 345 (1982).

[224/83]