

in 1,8 l abs. Benzol gelöst. Während 30 Min. wird jedes der gerührten Volumina mit je 1,42 ml (0,010 Mol) Triäthylamin in je 500 ml abs. Benzol versetzt. Danach wird 18 Std. stehengelassen. Die drei Ansätze werden vereinigt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und 4mal mit eiskalter 1M Weinsäure und 2mal mit 10-proz.  $\text{KHCO}_3$  gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an 10 g Kieselgel chromatographiert<sup>8)</sup>, wobei das cyclische Depsipeptid X mit Benzol/Essigester 95:5, 80:20 und 50:50 eluiert wird. Aus Alkohol/Wasser erhält man in zwei Fraktionen 370 mg (36%) kristallines Produkt. Konstanten siehe Tabelle.

## SUMMARY

A cyclic hexadepsipeptide containing alternatively N-methyl-L-isoleucine and D- $\alpha$ -hydroxy-isovaleric acid (Fig. 1) has been synthesized. It proved to be identical with Enniatin A, a microbiologically active metabolite isolated in 1947 from *Fusarium oxysporum* SCHLECHT.

Chemische Forschungsabteilung der  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel

## 186. Chinazoline und 1,4-Benzodiazepine

XIII. Mitteilung<sup>1)</sup>

Synthese von 7-Carbalkoxy-, 7-Carbamoyl- und 7-Cyan-5-phenyl-  
1,4-benzodiazepin-Derivaten

von L. H. Sternbach, G. Saucy, F. A. Smith, M. Müller und J. Lee

(5. VI. 63)

Die interessanten psycho-pharmakologischen Eigenschaften<sup>2)</sup> von gewissen 5-Phenyl-1,4-benzodiazepinen (z. B. I<sup>3)</sup> und II<sup>4)</sup>) gaben Anlass zu einem Arbeitsprogramm, das u. a. auch die Darstellung von Derivaten mit Carbalkoxy-, Carbamoyl- und Cyan-Gruppen in Stellung 7 enthält (siehe allgemeine Formel IV).

Im folgenden berichten wir über die Darstellung von derartigen 7-substituierten 5-Phenyl-1,4-benzodiazepinen IV, die z. T. im Phenytring in *o*-Stellung (R') zusätzlich noch ein Fluor- oder ein Chloratom tragen. Die als Schlüsselsubstanzen hergestellten, entsprechend substituierten 2-Aminobenzophenone III (R =  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOCH}_3$  und  $-\text{CN}$ ; R' = H, F oder Cl) sind neu. Die Umwandlung der Verbindungen vom Typus III in die gewünschten 1,4-Benzodiazepine IV erfolgte nach den von uns früher mitgeteilten Methoden.

<sup>1)</sup> XII. Mitteilung dieser Reihe: W. METLESICS, G. SILVERMAN & L. H. STERNBACH, J. org. Chemistry 28 (1963), im Druck.

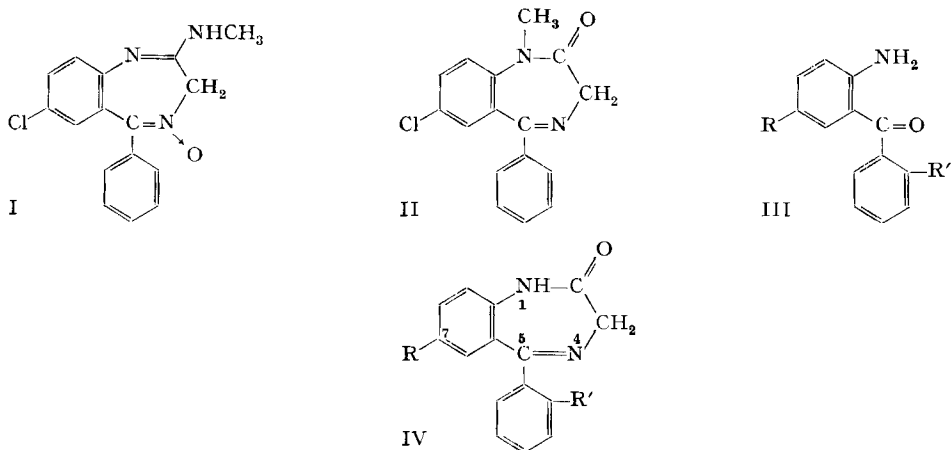
Betr. Nomenklatur siehe VII. Mitteilung: G. SAUCY & L. H. STERNBACH, Helv. 45, 2226 (1962).

<sup>2)</sup> L. O. RANDALL, Diseases nerv. System, 27 (Suppl. 3), 7 (1960); 22 (Suppl. 7), 7 (1961); L. O. RANDALL, G. A. HEISE, W. SCHALLEK, R. E. BAGDON, R. BANZIGER, A. BORIS, R. A. MOE & W. B. ABRAMS, Current therap. Res. 3, Nr. 9 (1961).

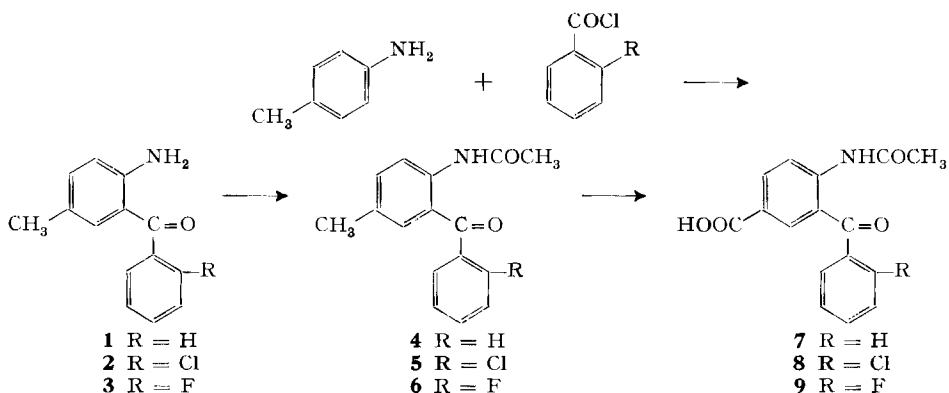
<sup>3)</sup> 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid = Librium<sup>®</sup>. Siehe L. H. STERNBACH & E. REEDER, J. org. Chemistry 26, 1111 (1961).

<sup>4)</sup> 7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on = Valium<sup>®</sup>. Siehe L. H. STERNBACH & E. REEDER, J. org. Chemistry 26, 4936 (1961).

Ein Teil der beschriebenen Verbindungen besitzt interessante pharmakologische Eigenschaften, worüber später an anderer Stelle von Dr. L. O. RANDALL *et al.* berichtet werden soll.



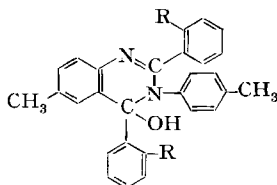
### 5-Substituierte 2-Aminobenzophenone mit oder ohne Substituenten in 2'



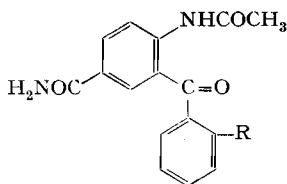
Durch Kondensation von *p*-Toluidin mit Benzoylchlorid<sup>5)</sup>, *o*-Chlorbenzoylchlorid und *o*-Fluorbenzoylchlorid bei 210–230° in Gegenwart von Zinkchlorid, gefolgt von energischer Hydrolyse der rohen Kondensationsprodukte<sup>6)</sup>, wurden zu-

<sup>5)</sup> Vgl. F. D. CHATTAWAY & W. H. LEWIS, J. chem. Soc. 85, 589 (1904).

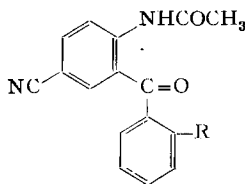
<sup>6)</sup> Diesen Kondensationsprodukten kommt nach K. DZIEWOŃSKI & L. H. STERNBACH [Bull. int. Acad. polon. Sci. Lettres, Cl. Sci. math. natur., Sér. A 1935, 333; Chem. Abstr. 30, 2971 (1936)] folgende Struktur zu:



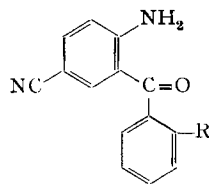
nächst die 2-Aminobenzophenone **1–3**<sup>7)</sup> gewonnen. Ihre Acetyl-Derivate **4–6**<sup>7)</sup> lieferten bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat die entsprechenden Benzoesäure-Derivate **7–9**, die nach der Methode der gemischten Anhydride<sup>8)</sup> in die Säureamide **10–12** umgewandelt wurden. Die aus den letzteren Verbindungen durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid gewonnenen Acetamidonitrile **13–15** ergaben bei der alkalischen Hydrolyse schliesslich die gewünschten 4-Aminobenzonitrile **16–18**.



**10** R = H  
**11** R = Cl  
**12** R = F



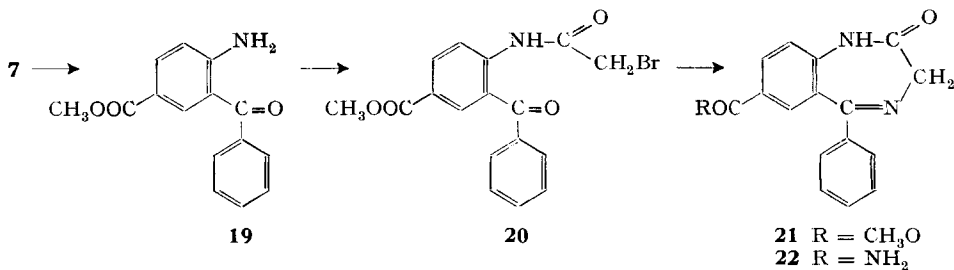
**13** R = H  
**14** R = Cl  
**15** R = F



**16** R = H  
**17** R = Cl  
**18** R = F

### 7-Substituierte 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

1,3-Dihydro-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-7-carbonsäure-methylester (**21**) und -7-carbonsäureamid (**22**)



**21** R = CH<sub>3</sub>O  
**22** R = NH<sub>2</sub>

Zunächst wurde aus der Acetamido-benzoesäure **7** durch Behandlung mit Methanol in Gegenwart von *p*-Toluolsulfosäure der Aminobenzoesäureester **19** hergestellt<sup>9)</sup>. Reaktion mit Bromoacetyl bromid ergab die Bromoacetylverbindung **20**, die beim Behandeln mit methanolischem Ammoniak unter Ringbildung schliesslich die Verbindung **21** lieferte<sup>10)</sup>. Nach GORDON *et al.*<sup>11)</sup> konnte aus dem Ester **21** mittels wässrigem Ammoniak in Äthylenglykol-Dioxan das Säureamid **22** gewonnen werden.

Aus den Amino-benzonitrilen **16–18** wurden wie oben beschrieben über die Bromoacetylverbindungen **23–25** die 1,4-Benzodiazepine **28–30** hergestellt. Die direkte Kondensation von 4-Amino-3-benzoyl-benzonitril (**16**) mit Glycinester-hydrochlorid

<sup>7)</sup> Verbindungen **1** und **4** sind bereits von CHATTAWAY & LEWIS<sup>5)</sup> beschrieben worden.

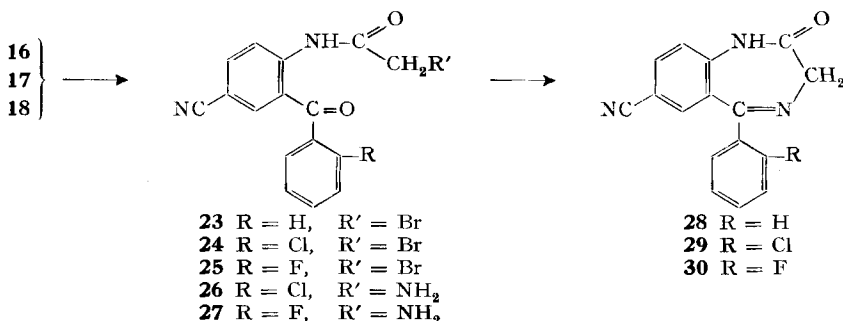
<sup>8)</sup> R. A. BOISSONNAS, *Helv.* **34**, 874 (1951).

<sup>9)</sup> Ein Zweistufen-Verfahren, nämlich: a) Hydrolyse und b) Reaktion mit Diazomethan, ergab die Verbindung **19** nur in schlechter Ausbeute.

<sup>10)</sup> Diese Reaktionsfolge haben vor kurzem L. H. STERNBACH *et al.*, *J. org. Chemistry* **27**, 3788 (1962), ausführlich beschrieben.

<sup>11)</sup> M. GORDON, J. G. MILLER & A. R. DAY, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 1245 (1949).

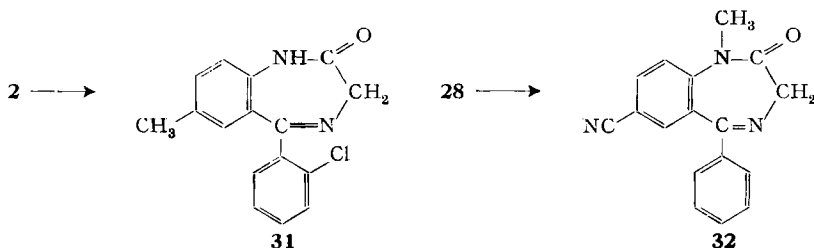
1,3-Dihydro-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-7-carbonitril (**28**), 5-(2-Chlorphenyl- und 5-(2-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-2-oxo-2H-1,4-benzodiazepin-7-carbonitril (**29 bzw. 30**)



in Pyridin-Piperidin<sup>12)</sup> gab in schlechter Ausbeute das Hydrochlorid der Verbindung **28**. Aus **24** und **25** konnten mit flüssigem Ammoniak auch die Aminoacetamido-Verbindungen **26** und **27** gewonnen werden.

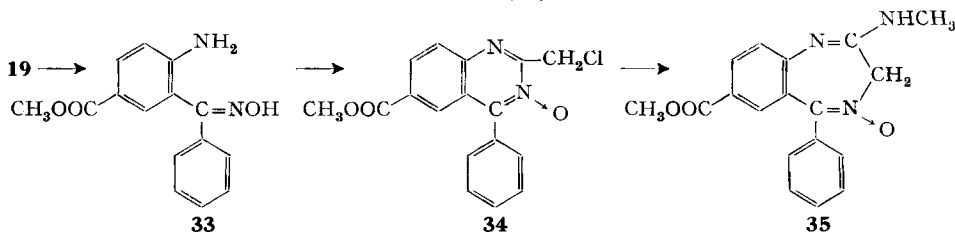
5-(2-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-7-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (**31**) und 1,3-Dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-7-carbonitril (**32**)

Die zu Vergleichszwecken benötigte Verbindung **31** wurde aus 2-Amino-2'-chlor-5-methyl-benzophenon (**2**) durch Reaktion mit Glycinerester-hydrochlorid in Pyridin<sup>12)</sup> gewonnen.



N-Alkylierung von Verbindung **28** mittels Natriummethylat und Methyljodid lieferte die N-Methylverbindung **32**.

2-Methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-7-carbonsäure-methylester-4-oxid (**35**)



<sup>12)</sup> Vgl. L. H. STERNBACH *et al.*, J. org. Chemistry 27, 3788 (1962).

Zunächst wurde aus 4-Amino-3-benzoyl-benzoesäure-methylester das Oxim **33** hergestellt, das beim Behandeln mit Chloracetylchlorid in Eisessig unter Ringschluss<sup>13)</sup> in die gelbgefärbte Verbindung **34** (2-Chlormethyl-4-phenyl-chinazolin-6-carbonsäure-methylester-3-oxid) überging. Die Umsetzung von Verbindung **34** mit Methylamin führte schliesslich unter Ringerweiterung<sup>14)</sup> zur Verbindung **35**.

Die Strukturen der in dieser Arbeit enthaltenen Verbindungen ergaben sich auf Grund der Analogie mit den in früheren Mitteilungen beschriebenen Verbindungen, wobei der guten gegenseitigen Übereinstimmung der UV.- und IR.-Spektren besonderes Gewicht zukommt.

### Experimenteller Teil<sup>15)</sup>

*2-Amino-2'-fluor-5-methyl-benzophenon (3)*. Aus 200 g *o*-Fluorbenzoesäure wurde durch 5-stündiges Erhitzen mit 500 ml Thionylchlorid, gefolgt von fraktionierter Vakuum-Destillation, *o*-Fluorbenzoylchlorid hergestellt: 179,3 g farbloses Öl, Sdp. 82–85°/12 Torr.

160 g Säurechlorid wurden unter Rühren bei 110° innerhalb von 30 Min. mit 47,2 g *p*-Toluidin versetzt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch innerhalb von 30 Min. auf 180° erhitzt und hierauf innerhalb von 30 Min. vorsichtig portionenweise mit 100 g Zinkchlorid versetzt (starke Reaktion).

Zur Vervollständigung der Kondensationsreaktion wurde die Reaktionslösung innerhalb 1 Std. auf 225–230° (Innentemperatur) erhitzt und noch 2 Std. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen auf ca. 100° wurde die braungefärbte Reaktionsmischung langsam mit 800 ml heissem Wasser versetzt und anschliessend 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Die noch heisse wässrige Phase wurde absiphoniert und auf 5° abgekühlt, wobei ein voluminöser Niederschlag von *o*-Fluorbenzoesäure, Smp. 123–124°, anfiel. Der braune Rückstand wurde noch dreimal mit je 800 ml kochendem Wasser behandelt. Auf diese Weise liessen sich total 43,2 g *o*-Fluorbenzoesäure zurückzugewinnen.

Der in Wasser unlösliche, feste braune Rückstand (131 g) wurde nun zwecks Hydrolyse in einem Gemisch von 70 ml Wasser, 100 ml Eisessig und 130 ml konz. Schwefelsäure 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit Äther-Petroläther-(1:1) extrahiert und nacheinander je dreimal mit Wasser, 3*N* Natronlauge und Wasser gewaschen. Der in üblicher Weise gewonnene Neutral-Extrakt wog 51,1 g und stellt rohes 2-Amino-2'-fluor-5-methyl-benzophenon (**3**) dar, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe (**3** → **6**) eingesetzt wurde. (Der Natronlauge-Extrakt lieferte in gewohnter Weise nach dem Ansäuern 46,8 g *o*-Fluorbenzoesäure zurück.) Zur Analyse wurde eine Probe des Rohprodukts aus Benzol-Hexan umkristallisiert; Smp. 68,5–69,5°<sup>16)</sup>. Ausbeute: Ausgehend von 0,9 kg *o*-Fluorbenzoesäure erhielt man nach wiederholtem Einsetzen der zurückgewonnenen Säure schliesslich total 380 g (26% d. Th.) **3**.

Analog wurden ausgehend von *p*-Toluidin durch Kondensation mit Benzoylchlorid und *o*-Chlorbenzoylchlorid die Verbindungen **1** bzw. **2** gewonnen<sup>16)</sup>.

*2-Acetamido-2'-fluor-5-methyl-benzophenon (6)*. 68,3 g Verbindung **3** (roh) wurden in einem Gemisch von je 130 ml Benzol, Essigsäureanhydrid und Pyridin 2 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung versetzte man sie mit 200 ml Methanol und engte sie nach ein-stündigem Stehen auf ca. zwei Drittel ein, wobei sich das Acetyl-Derivat **6** ausschied. Nach Stehen

<sup>13)</sup> Vgl. die I. Mitteilung dieser Reihe: L. H. STERNBACH *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 82, 475 (1960).

<sup>14)</sup> Vgl. die II. Mitteilung dieser Reihe: L. H. STERNBACH & E. REEDER, J. org. Chemistry, 26, 1111 (1961).

<sup>15)</sup> Die Smp. sind nicht korrigiert. Die UV.-Spektren wurden in Feinsprit-Lösung mit einem CARY, Model 14, Recording Spectrophotometer aufgenommen. Die Aufarbeitung der Reaktionsansätze erfolgte, wenn nicht anders angegeben, durch Zugabe von Eiswasser und Extraktion mit Äther. Die organische Phase wurde anschliessend mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum bei 50° eingedampft.

<sup>16)</sup> Weitere Daten siehe Tabelle 1.

Tabelle 1. Verbindungen 2, 3 und 5-9

Nr.	Smp.	Form	UV.-Maxima		Bruttoformel Mol.-Gew.	Analyse		
			m $\mu$	$\epsilon$				
2	106– 107°	gelbe Nadeln	231	18400	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ONCl 245,7	Ber. C 68,50	H 4,90	Cl 14,43%
			262	7650		Gef. „ 68,43	„ 4,92	„ 14,46%
			391	5850				
3	68,5– 69,5°	gelbe Nadeln	234	20880	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ONF 229,2	Ber. C 73,35	H 5,28	N 6,11%
			265	Schulter		Gef. „ 73,01	„ 5,30	„ 6,24%
			391	6350				
5	158°	–	237	27400	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> NCl 287,7	Ber. C 66,79	H 4,91	Cl 12,32%
			267	11100		Gef. „ 67,03	„ 4,93	„ 12,36%
			274	10700				
			347	4900				
6	162– 163°	Prismen	237	25400	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> NF 271,2	Ber. C 70,82	H 5,20	N 5,17%
			385	4510		Gef. „ 70,79	„ 5,40	„ 5,25%
			268	Schulter				
			274	Schulter				
7	211°	Nadeln	248	27400	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> O <sub>4</sub> N 283,2	Ber. C 67,84	H 4,63	N 4,95%
			314	3600		Gef. „ 67,67	„ 4,63	„ 5,20%
8	263– 265°	–	245	31500	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> NCl 317,7	Ber. C 60,55	H 3,81	Cl 11,16%
			272	16000		Gef. „ 60,29	„ 3,90	„ 11,17%
			280	15500				
			334	5450				
9	251– 252°	Nadeln	244	30450	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> NF 301,3	Ber. C 63,79	H 4,02	N 4,65%
			272	16000		Gef. „ 63,81	„ 4,17	„ 4,92%
			280	15000				
			332	4520				

über Nacht bei 0° hatten sich 70 g (86%) Verbindung **6**, Smp. 161–162°, abgeschieden. Durch Umkristallisation aus Benzol wurde ein analysenreines Präparat gewonnen, Smp. 162–163°<sup>16)</sup>.

Analog wurden aus **1** und **2** die N-Acetyl-Derivate **4** und **5** gewonnen<sup>16)</sup>.

4-Acetamido-3-(2-fluorbenzoyl)-benzoesäure (**9**). Eine siedende Suspension von 50 g **6** und 50 g Magnesiumsulfat in 2,5l Wasser wurde unter energischem Rühren im Verlaufe von 5 Std. portionenweise mit 100 g Kaliumpermanganat versetzt. Es bildete sich etwas Schaum; das Oxydationsmittel wurde vollständig verbraucht. Nach dem Abkühlen auf ca. 70° wurde das Reaktionsgemisch abgenutscht<sup>17)</sup>. Das klare Filtrat wurde mit konz. Salzsäure angesäuert (Kongorot), wobei sich die Säure **9** ausschied. Diese wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum-Ofen bei 70° getrocknet. Man erhielt 19,2 g der rohen Säure **9**, Smp. 235–242°. Umkristallisation aus Methanol lieferte ein analysenreines Präparat, Smp. 251–252°<sup>16)</sup>.

Durch Oxydation von **4** und **5** wurden in analoger Weise die Säuren **7** und **8** gewonnen<sup>16)</sup>.

4'-Carbamoyl-2'-(2-fluorbenzoyl)-acetanilid (**12**). 30,1 g Säure **9** wurden in 300 ml Chloroform gelöst und nach Zugabe von 11 g Triäthylamin unter Rühren bei 0–5° innerhalb 1 Std. tropfenweise mit einer Lösung von 12 g Chlorameisensäure-äthylester in 50 ml Chloroform versetzt. Dann wurde die Lösung noch 3 Std. bei 20° gerührt und wieder auf 0–5° abgekühlt. Hierauf wurde durch das Gemisch während 2 Std. Ammoniak geleitet. Das Gemisch wurde noch über Nacht bei 20° gerührt, wobei sich das gewünschte Produkt **12** z. T. kristallin ausschied. Letzteres wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei 11,88 g rohes Produkt **12**, Smp. 215–221°, erhalten wurden. Aus dem Filtrat gewann man durch Extraktion mit Chloroform,

<sup>17)</sup> Dadurch wurde die Hauptmenge des entstandenen Braunsteins entfernt. Durch wiederholte Extraktion des Rückstandes mit heissem Benzol und Methylenchlorid liessen sich 15,7 g Ausgangsmaterial **6** zurückgewinnen.

Waschen mit 1N Natronlauge und Wasser, Trocknen und Eindampfen weitere 8,43 g der Verbindung **12**. Smp. 210–218°. Durch Ansäuern des alkalischen Waschwassers erhielt man 7,6 g des Ausgangsproduktes **9** zurück (Smp. 240–248°). – Eine kleine Probe des Säureamids **12** wurde für die Analyse aus Äthanol umkristallisiert (Smp. 221–222°<sup>18)</sup>.

In analoger Weise erhielt man aus den Säuren **7** und **8** die Säureamide **10** und **11**<sup>18)</sup>.

4'-Cyan-2'-(2-fluorbenzoyl)-acetanilid (**15**). 38,09 g rohes **12** und 380 ml 1,2-Dichloräthan wurden mit 38 ml Phosphoroxchlorid 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde die Lösung abgekühlt, in 700 ml Eiswasser gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 33,3 g rohes, gelbes Nitril **15**, Smp. 132–139°. Nach Kristallisation aus Methanol Smp. 144–145°<sup>18)</sup>.

Die Säureamide **10** und **11** gaben in gleicher Weise die Nitrile **13** und **14**<sup>18)</sup>.

4-Amino-3-(2-fluorbenzoyl)-benzonitril (**18**). 33,3 g rohes N-Acetyl-Derivat **15** wurden in 333 ml Methanol suspendiert und nach Zugabe von 120 ml 3N Natronlauge 2½ Tage bei 20° gerührt. Das ausgeschiedene Produkt **18** wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus 250 ml Benzol kristallisiert. Es wurden 25,45 g freies Amin **18** erhalten, Smp. 117–124°. Umkristallisation aus Benzol lieferte ein Analysenpräparat vom Smp. 128–129°<sup>18)</sup>.

Aus den Verbindungen **13** und **14** wurden in gleicher Weise die Amine **16** und **17** gewonnen<sup>18)</sup>.

Tabelle 2. Verbindungen 10–18

Nr.	Smp.	Form	UV.-Maxima		Bruttoformel Mol.-Gew.	Analyse		
			mμ	ε		Ber.	Gef.	H
10	207–	–	–	–	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> 282,3	Ber. C 68,00	H 5,00	N 9,92 %
	208,5°					Gef. „ 67,74	„ 5,00	„ 10,17 %
11	216– 217°	Prismen	244	30600	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> Cl 316,7	Ber. C 60,70	H 4,14	N 8,85 %
			272	15500		Gef. „ 60,69	„ 4,21	„ 8,77 %
			279	14000				
			335	5150				
12	221– 222°	Platten	243	30900	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> F 300,3	Ber. C 64,00	H 4,37	N 9,33 %
			269	15330		Gef. „ 64,16	„ 4,41	„ 9,13 %
			332	4200				
13	123– 125°	–	–	–	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> 264,3	Ber. C 72,65	H 4,58	N 10,50 %
						Gef. „ 72,89	„ 4,34	„ 10,60 %
14	153– 154°	Nadeln	242	34600	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl 298,6	Ber. C 64,35	H 3,71	N 9,38 %
			272	16900		Gef. „ 64,17	„ 3,59	„ 9,16 %
			278	17800				
			335	5150				
15	144– 145°	blassgelbe	242	30300	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> F 272,3	Ber. C 68,08	H 3,93	N 9,93 %
		Nadeln	271	13920		Gef. „ 68,05	„ 3,99	„ 9,73 %
			278	15400				
			330	3670				
16	165– 166°	–	–	–	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>2</sub> 222,2	Ber. C 75,65	H 4,55%	
						Gef. „ 76,09	„ 4,32%	
17	151– 152°	gelbe	247	35600	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>2</sub> Cl 256,7	Ber. C 65,52	H 3,53	N 10,91 %
		Prismen	282	21000		Gef. „ 65,30	„ 3,44	„ 10,96 %
			370	6800				
18	128– 129°	gelbe	238	30250	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>2</sub> F 240,2	Ber. C 70,00	H 3,78	N 11,67 %
		Nadeln	282	19300		Gef. „ 70,08	„ 4,05	„ 11,89 %

4-Amino-3-benzoyl-benzoesäure-methylester (**19**). 40 g **7** wurden in 400 ml abs. Methanol mit 8 g *p*-Toluolsulfosäure 24 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei nach einigen Stunden alles in Lösung gegangen war. Die Lösung wurde nun auf ein Viertel ihres Volumens eingedampft und über Nacht

<sup>18)</sup> Weitere Angaben siehe Tabelle 2.

auf 0° gekühlt. Der ausgefallene Ester **19** wurde abgenutscht, mit kaltem Äther gewaschen und getrocknet. Man erhielt 31,44 g Verbindung **19**, Smp. 169–171°, und weitere 2–4 g aus der Mutterlauge, Smp. 165–170°. Umkristallisation aus Methanol ergab ein analysenreines Präparat **19**, Smp. 173–174°<sup>10)</sup>.

**3-Benzoyl-4-bromacetamido-benzoesäure-methylester (20)**. Zu einer Lösung von 20,4 g desamins **19** in 200 ml Dioxan tropfte man unter Rühren innert 30 Min. bei 20° eine Lösung von 7,8 ml Bromacetyl bromid in 20 ml Dioxan. Anschliessend fügte man innerhalb 1 Std. 20 ml 3 N Natronlauge zu und liess über Nacht stehen. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation des Rohproduktes aus 100 ml Benzol bei 0° lieferte schliesslich 10,27 g Verbindung **20**, Smp. 149–150°. Zweimalige Kristallisation aus Aceton gab ein analysenreines Präparat **20**, Smp. 151–152°<sup>10)</sup>.

Tabelle 3. Verbindungen **19**, **20**, **23–25** und **27**

Nr.	Smp.	Form	UV.-Maxima		Bruttoformel Mol.-Gew.	Analyse			
			$m\mu$	$\epsilon$		Ber.	Gef.		
19	173– 174°	Prismen	245	25600	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N 255,2	Ber. C	70,58	H 5,13	N 5,49%
			294	19400		Gef. „	70,77	„ 5,00	„ 5,56%
			371	5900					
20	151– 152°	blassgelbe	250	27250	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> NBr 376,3	Ber. C	54,27	H 3,75%	
		Nadeln	317	5000		Gef. „	54,64	„ 3,66%	
23	144– 145°	–	–	–	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Br 343,2	Ber. C	56,20	H 2,90%	
						Gef. „	56,00	„ 3,23%	
24	158– 159°	–	243	32600	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> BrCl 377,6	Ber. C	50,89	H 2,67	N 7,42%
			272	17500		Gef. „	50,86	„ 2,48	„ 7,39%
			279	17600					
			330	5800					
25	142– 143°	blassgelbe	243	29200	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> BrF 361,2	Ber. C	53,20	H 2,79	N 7,76%
		Prismen	271	16950		Gef. „	53,47	„ 2,95	„ 7,68%
			278	16580					
			326	4300					
27	148– 149°	blassgelbe	243	31700	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> F 297,3	Ber. C	64,54	H 4,07	N 14,14%
		Prismen	272	18900		Gef. „	64,46	„ 3,95	„ 13,90%
			279	18750					
			329	5140					

**4-Bromacetamido-3-(2-fluorbenzoyl)-benzonnitril (25)**. Zu einer Suspension von 24 g Verbindung **18** in 200 ml abs. Äther und 7,9 ml Pyridin tropfte man innerhalb von 30 Min. bei 0–5° unter Rühren eine Lösung von 25 g Bromacetyl bromid in 40 ml abs. Äther. Die resultierende, schwach gelb gefärbte Suspension wurde noch 30 Min. bei 0° und hierauf 3 Std. bei 20° gerührt. Das schwerlösliche Produkt **25** wurde abgenutscht, mit Wasser und Äther gewaschen und im Vakuum bei 25° getrocknet. Es wurden 27,5 g Verbindung **25** erhalten, Smp. 138–140°. Kristallisation aus Benzol lieferte ein Analysenpräparat vom Smp. 142–143°<sup>10)</sup>.

In analoger Weise wurden aus den Aminen **16** und **17** die Bromacetamido-Verbindungen **23** und **24** gewonnen<sup>10)</sup>.

**4-Aminoacetamido-3-(2-fluorbenzoyl)-benzonnitril (27)**. 5 g Verbindung **25** wurden während 6 Std. in 200 ml flüssigem Ammoniak bei der Siedetemperatur des letzteren gerührt, wobei eine orangegefärbte Lösung entstand. Nach Zugabe von 200 ml abs. Äther liess man das Ammoniak über Nacht abdunsten. Nun fügte man 100 ml Wasser zu, rührte die resultierende Suspension 1 Std. bei 20° und gewann dann durch Filtration 2,17 g rohes Aminierungsprodukt **27**, Smp. 130–134° (Zers.). Aus dem Filtrat erhielt man durch Extraktion mit Äther weitere 2,13 g rohes **27**, Smp. 127–132°. Da sich dieses Rohprodukt nur schlecht durch Kristallisation reinigen liess, wurde

<sup>10)</sup> Weitere Daten siehe Tabelle 3.



es in Benzol gelöst und in drei Portionen mit je 100 ml 1N Salzsäure extrahiert<sup>20)</sup>. Die vereinigten Säureextrakte wurden sofort unter Eiskühlung mittels 3N Natronlauge auf pH 8 gebracht, wobei sich das gereinigte Produkt **27** als gelber Niederschlag ausschied. Letzterer wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 25° getrocknet. Man erhielt 3,2 g Verbindung **27**, Smp. 138–140°. Das durch mehrfaches Umkristallisieren aus Methanol hergestellte Analysenpräparat schmolz bei 148–149°<sup>19)</sup>.

In gleicher Weise konnte **24** in die Aminoacetamido-Verbindung **26** übergeführt werden, die ohne weitere Reinigung cyclisiert wurde ( $\rightarrow$  **29**).

*1,3-Dihydro-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-7-carbonsäure-methylester (21)*. 5 g Bromacetylverbindung **20** wurden 20 Std. in 100 ml einer gesättigten Lösung von Ammoniak in Methanol stehengelassen, wobei eine klare Lösung entstand. Diese wurde bei 25° im Vakuum eingedampft; der feste Rückstand wurde in 100 ml heissem Benzol aufgeschlämmt, abfiltriert und mit Wasser und Benzol gewaschen. Man erhielt nach dem Trocknen 1,88 g rohes Cyclisierungsprodukt **21**, Smp. 210°. Das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem öligen Rückstand kristallisierten mit Methanol weitere 0,557 g der Verbindung **21**, Smp. 208–212°. Durch Kristallisation oder Chromatographie an Alox, Akt. III («WOELM», neutral, Elution mit Aceton) erhielt man den cyclisierten Ester **21** rein mit dem Smp. 219–220°<sup>21)</sup>.

Durch Behandlung der Bromacetylverbindungen **23–25** mit methanolischem Ammoniak wurden in gleicher Weise die Benzodiazepinone **28–30** gewonnen<sup>21)</sup>.

*1,3-Dihydro-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-7-carbonsäureamid (22)*. 4,275 g des Esters **21** wurden in einer Mischung von 43 ml Dioxan und 43 ml Äthylenglykol unter Erwärmen gelöst, abgekühlt und nach Zugabe von 86 ml konz. wässrigem Ammoniak 8 Tage bei 25° stehengelassen. Dabei fiel 1,18 g reines Amid **22**<sup>22)</sup> als kristalliner Niederschlag aus; Smp. 268–271° (Zers.)<sup>21)</sup>.

Tabelle 4. Verbindungen **21**, **22** und **28–32**

Nr.	Smp.	Form	UV.-Maxima		Bruttoformel Mol.-Gew.	Analyse		
			$m\mu$	$\epsilon$		Ber.	Gef.	
21	219– 220°	Prismen	251	36000	$C_{17}H_{14}O_3N_2$ 294,2	Ber. C 69,37	H 4,80	N 9,52%
			270	Schulter		Gef. „ 69,18	„ 4,94	„ 9,34%
			310	Schulter				
22	268– 271°	–	231	29000	$C_{16}H_{13}O_2N_3 \cdot$ $\frac{1}{2} H_2O$ 288,3	Ber. C 66,66	H 4,89	N 14,58%
			220	Schulter		Gef. „ 66,80	„ 4,82	„ 14,38%
			240	Schulter				
			310	Schulter				
28	256– 257°	–	–	–	$C_{16}H_{11}ON_3$ 261,3	Ber. C 73,50	H 4,25%	
						Gef. „ 73,22	„ 4,49%	
29	232– 233°	–	237	33400	$C_{16}H_{10}ON_3Cl$ 295,7	Ber. C 64,98	H 3,41	Cl 11,99%
			267	15800		Gef. „ 65,21	„ 3,68	„ 11,80%
			310	1660				
30	239– 240°	Nadeln	237	30850	$C_{16}H_{10}ON_3F$ 279,2	Ber. C 68,81	H 3,61	N 15,05%
			310	1460		Gef. „ 69,04	„ 3,81	„ 14,96%
			228	Schulter				
			268	Schulter				
31	223– 224°	–	237	11200	$C_{16}H_{13}ON_2Cl$ 284,7	Ber. C 67,48	H 4,60	Cl 12,45%
			315	2150		Gef. „ 67,29	„ 4,83	„ 12,41%
32	158,5– 159,5°	–	–	–	$C_{17}H_{13}ON_3$ 275,3	Ber. C 74,17	H 4,76	N 15,26%
						Gef. „ 74,57	„ 4,54	„ 14,90%

<sup>20)</sup> Dabei blieb ein geringer Anteil ungelöst zurück, der nach Smp. (228–230°) und IR.-Spektrum das Cyclisierungsprodukt **30** darstellt.

<sup>21)</sup> Weitere Daten siehe Tabelle 4.

<sup>22)</sup> Das Präparat konnte wegen seiner Schwerlöslichkeit nicht umkristallisiert werden.

*5-(2-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-7-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (31)*. 30 g **2** wurden mit 200 ml Pyridin, 3 ml Piperidin und 50 g Glycin-äthylester 17 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung chromatographierte man das Rohprodukt an 700 g Alox, Akt. III («WOELM», neutral), wobei mit Benzol/Petroläther (1:1) 24 g Ausgangsmaterial **2** und mit Äther 3 g **31**, Smp. 215–224°<sup>21</sup>), eluiert wurden.

*1,3-Dihydro-1-methyl-2-oxo-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-7-carbonitril (32)*. 8,5 g **28** wurden in 75 ml Dioxan suspendiert und nach Zugabe von 4 g Dimethylsulfat unter Rühren bei 20° langsam mit 1,7 g Natriummethylat versetzt. Nach Stehen über Nacht dampft man das Reaktionsgemisch im Vakuum ein. Durch Extraktion mit Methylenchlorid erhielt man 7,7 g rohes **32**, das aus Isopropanol und hierauf aus Benzol-Petroläther umkristallisiert 3,8 g reines **32** lieferte; Smp. 157–159°<sup>21</sup>).

*Oxim 33 des 4-Amino-3-benzoyl-benzoessäure-methylesters*. 40 g Benzophenon **19** und 20 g Hydroxylamin-hydrochlorid wurden mit 300 ml Pyridin 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand mit 200 ml Methanol versetzt, die resultierende Suspension 10 Min. auf 65° erwärmt und hierauf einige Stunden bei 20° stehengelassen. Das Unlösliche (3,22 g, Smp. 293–294°) unbekannter Struktur wurde abfiltriert (nicht weiter untersucht). Durch Einengen des Filtrates und Kristallisation aus Methanol-Wasser bei 0° erhielt man schliesslich 17,01 g Oxim **33**, Smp. 172–174°. Aus den Mutterlaugen konnten weitere 2,1 g gewonnen werden. Smp. 174–175°. Das gleichschmelzende Analysenpräparat (Nadeln, aus Methanol-Wasser) besitzt im UV.-Absorptionsspektrum Maxima bei 254 m $\mu$  und 287 m $\mu$ ,  $\epsilon = 18000$  und 18700, Schulter bei 230 m $\mu$ .

$C_{15}H_{14}O_3N_2$  (270,2) Ber. C 66,65 H 5,22 N 10,37% Gef. C 67,00 H 5,38 N 10,27%

*2-Chlormethyl-4-phenyl-chinazolin-6-carbonsäure-methylester-3-oxid (34)*. 13,5 g Oxim **33** wurden in 75 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 7,5 ml Chloracetylchlorid 2 Std. auf 70° erwärmt (Chlorwasserstoff-Entwicklung). Nun wurde das Gemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus 50 ml Benzol bei 0° kristallisiert. Man erhielt 4,65 g Verbindung **34** (Smp. 187°) als erste Fraktion und weitere 3,14 g (Smp. 186–187°) als zweite Fraktion. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methylenchlorid-Benzol umkristallisiert: gelbe Nadeln, Smp. 191–192°. UV.-Maxima bei 235, 277 und 383 m $\mu$ ,  $\epsilon = 29250$ , 29400 und 3200.

$C_{17}H_{18}O_3N_2Cl$  (328,7) Ber. C 62,11 H 3,99 N 8,52% Gef. C 61,86 H 3,89 N 8,45%

*2-Methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-7-carbonsäure-methylester-4-oxid (35)*. 3,14 g Verbindung **34** wurden in 60 ml einer 7-proz. Lösung von Methylamin in Methanol gelöst und 1½ Std. bei 25° reagieren gelassen. Dann liess man 3 Tage bei 0° stehen, wobei sich 1,84 g reine Verbindung **35** ausschieden. Farblose Nadeln, Smp. 259–260°. UV.-Maxima bei 241 und 287 m $\mu$ ,  $\epsilon = 19800$  und 42500.

$C_{18}H_{17}O_3N_3$  (323,3) Ber. C 66,86 H 5,3 N 13,00% Gef. C 66,73 H 5,31 N 12,99%

Die IR.- und UV.-Spektren wurden in unseren physikalisch-chemischen Laboratorien in Basel (Leitung Dr. M. KOFLER) und in Nutley (Leitung Dr. M. MOTCHANE) aufgenommen. Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium in Basel (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) und in Nutley (Leitung Dr. AL STEYERMARK) ausgeführt.

#### SUMMARY

The synthesis of several 1,4-benzodiazepine derivatives with a carbalkoxy, a carbamoyl or a cyano group in position 7 *via* the corresponding o-aminobenzophenones is described.

Departement of Chemical Research  
Research Division  
HOFFMANN-LA ROCHE INC., Nutley,  
N.J./U.S.A.  
Chemische Forschungsabteilung der  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel