

75. Struktur und Reaktivität eines Triazolobenzodiazepin/Oxalylchlorid-Addukts¹⁾

von Roland Heckendorn und André R. Gagneux

Departement Forschung

Division Pharma; Ciba-Geigy AG Basel

Herrn Prof. C. A. Grob zum 60. Geburtstag gewidmet

(6. XII. 77)

Structure and Reactivity of a Triazolo-benzodiazepine/Oxalyl Chloride Adduct

Summary

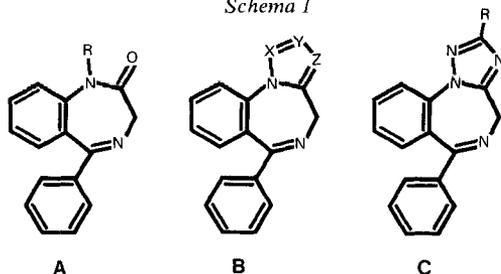
Reaction of oxalyl chloride with *N,N*-dimethyl- $\{8\text{-chloro-6-(}o\text{-fluorophenyl)-4}H,11H\text{-[1,2,4]triazolo[1,5-}a\text{][1,4]benzodiazepine}\}$ -2-carboxamide (**6a**), the synthesis of which is described, leads to the cyclic adduct *N,N*-dimethyl- $\{2,12,12\text{-trichloro-13}a\text{-}(o\text{-fluorophenyl)-11-oxo-10,11,12,13}a\text{-tetrahydro-5}H,9H\text{-[1,3]oxazolo[3,2-}d\text{][1,2,4]triazolo[1,5-}a\text{][1,4]benzodiazepine}\}$ -7-carboxamide (**7a**). Upon thermolysis **7a** is partly reconverted to the starting diazepine **6a** via loss of the elements of oxalyl chloride. Reduction of **7a** with sodium borohydride also yields **6a** in addition to its dihydro derivative **9**. Energetic treatment of **7a** with sodium methoxide leads to the unexpected methoxydiazepines **10a** and **10b**, and mild treatment of **7a** with sodium methoxide to the stereo-selective formation of the two precursors of **10**, namely the chloromethoxy derivative **11** and the dimethoxy derivative **12**. Epimerization of **11** followed by nucleophilic substitution gives a mixture of two dimethoxy compounds, **12** and its epimer **14**. The configurational assignments of these derivatives are based upon X-ray analysis of **12**. A possible pathway for this unexpected substitution reaction is proposed.

Stabile Additionsprodukte von Oxalylchlorid an Imingruppierungen sind unseres Wissens bisher nicht beschrieben worden. Wir berichten in dieser Mitteilung von der Bildung eines unerwarteten cyclischen Addukts von Oxalylchlorid an die (C=N)-Doppelbindung eines Benzodiazepin-Derivates.

Benzodiazepinone **A**, die anstelle der üblichen Lactamgruppierung einen anellierten Heterocyclus tragen (Typ **B**), sind in den 70er Jahren infolge ihrer auffälligen biologischen Eigenschaften [1] intensiv untersucht worden. Wir befassten uns vor einiger Zeit mit der Synthese von [1,2,4]Triazolo-benzodiazepin-Derivaten

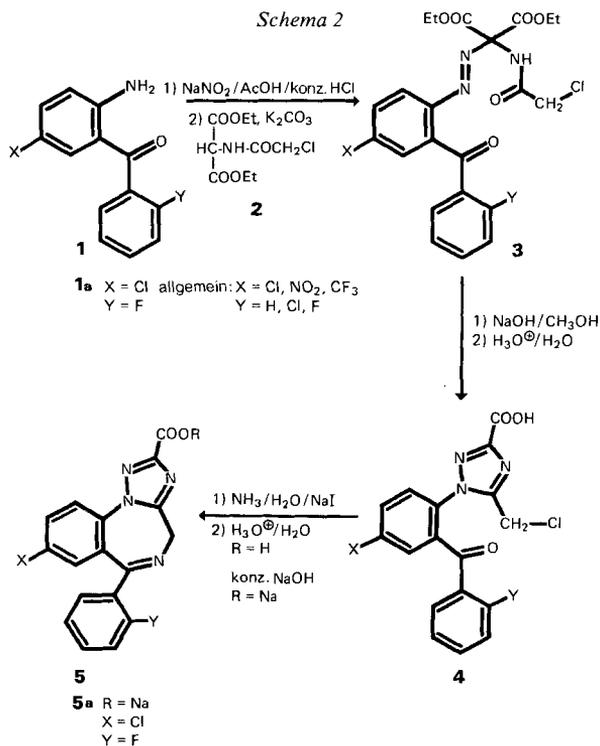
¹⁾ Auszugsweise vorgetragen an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft vom 7. bis 10. Oktober 1976 in Genf.

Schema 1



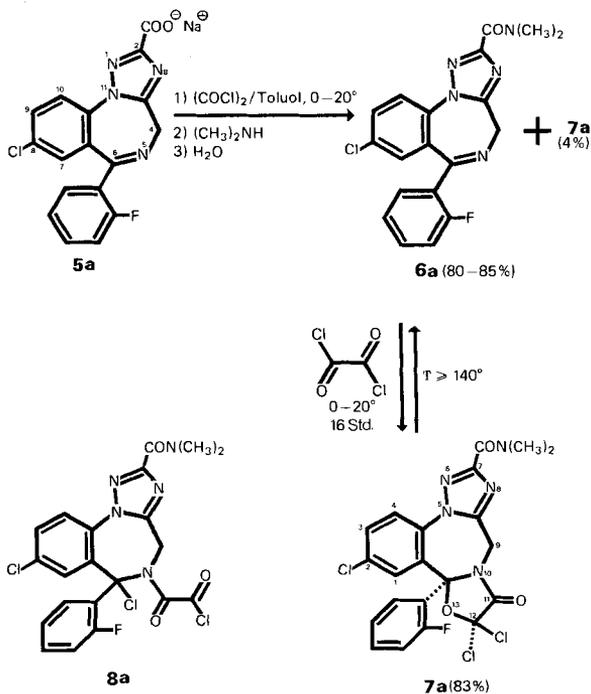
vom Typ C. Das hierzu entwickelte Syntheseverfahren [2] stützte sich auf die Arbeiten von *Regitz & Eistert* [3], die gezeigt hatten, dass Azokupplungsprodukte von Acetylamino-malonester beim Erhitzen mit Natriumhydroxid-Lösung unmittelbar in 1-Aryl-5-methyl-1,2,4-triazol-3-carbonsäuren übergehen. Danach wurden in einer Variation der *Japp-Klingemann* Reaktion [4] Aminobenzophenon-Derivate vom Typ 1 [5] (vgl. *Schema 2*) diazotiert und an (ω -Chloracetamido)malonsäure-diäthylester (2) [6] gekuppelt. Beim Behandeln der stabilen, oft kristallinen Azoverbindungen 3 in methanolischer Lösung mit 1 N NaOH bildeten sich bereits bei Raumtemperatur die Chlormethyl-triazolcarbonsäuren 4, die mit wässrigem Ammoniak zu den gewünschten Triazolo-benzodiazepin-Derivaten 5 cyclisiert wurden. Die Totalausbeuten an 5 aus 1 lagen bei 65%.

Schema 2

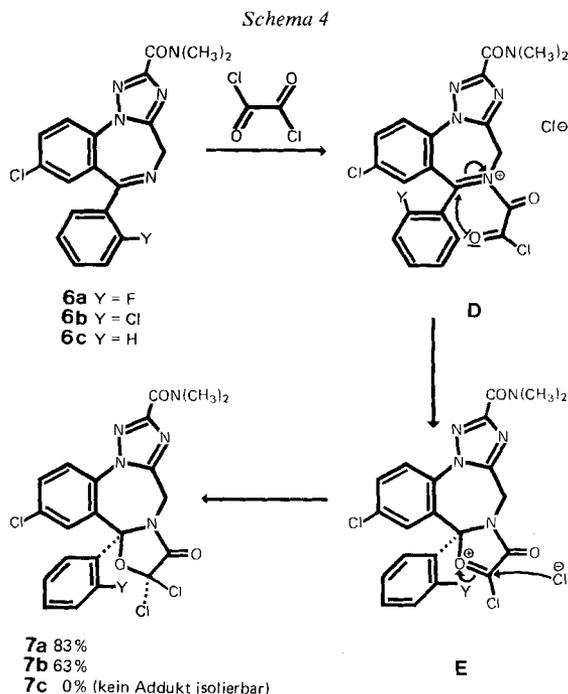


Zur Überführung der Carboxyl- in eine *N,N*-Dimethylcarbamoylgruppe wurde das Natriumsalz **5a** der auf diesem Weg hergestellten Triazolo-benzodiazepin-carbonsäure in Toluol zunächst mit Oxalylchlorid und hernach mit Dimethylamin behandelt. Dabei wurde neben dem Amid **6a**, das in über 80proz. Ausbeute isoliert wurde, aus den Mutterlaugen in geringer Menge ein Nebenprodukt **7a** isoliert, dessen Analysenwerte auf das Addukt von Oxalylchlorid an **6a** hinwiesen. Später gelang es, das gleiche Addukt **7a** aus **6a** durch direkte Einwirkung von Oxalylchlorid in 83% Ausbeute zu gewinnen (Schema 3). Das Addukt **7a** liess sich aus 2-Propanol ohne Zersetzung umkristallisieren und blieb auch bei der Chromatographie an Kieselgel intakt. Beim Erhitzen des Adduktes an der Luft über den Zersetzungspunkt von 140° hinaus entwickelten sich saure Dämpfe. Aus der abgekühlten Schmelze wurde nach Chromatographie **6a** als Hauptkomponente isoliert. Auch bei der Aufnahme des Massenspektrums trat dieselbe Pyrolyse ein, und es wurden nur Fragmente beobachtet, die sich vom Edukt **6a** ableiten. Die übrigen spektroskopischen Befunde des Adduktes (s. exper. Teil) stehen im Einklang mit der cyclischen Struktur **7a**. Die isomere Formel **8a** kann vor allem aufgrund des ¹³C-NMR.-Spektrums (vgl. Tabelle 1, unten) ausgeschlossen werden. Die Signale für die beiden *sp*³-hybridisierten C-Atome des Oxazolidinon-Ringes erscheinen bei 95,3 (C(13a)) und 102,9 (C(12)) ppm und sind nicht mit einer Säurechloridstruktur vereinbar wie sie **8a** beinhaltet. Auch die beiden einzigen Carbonylbanden im IR.-Spektrum bei 1645 (C=O, Amid) und 1750 (C=O, 5-Ring) sprechen klar für die cyclische Struktur **7a**.

Schema 3



Schema 4 zeigt eine mögliche Bildungsweise des Adduktes 7. Anlagerung des stark elektrophilen Oxalylchlorids an die Imingruppe von 6 führt zum Iminiumsalz D, welches sich unter Bildung des mesomer stabilisierten Oxoniumions E zu einem Ring schliesst. Letzteres geht unter Angriff von Chlorid-Ionen in das Cycloaddukt 7 über.

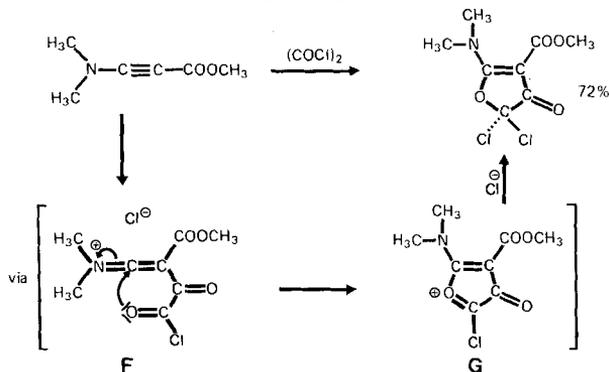


Die Art des Substituenten Y in 6 ist bei dieser Reaktion von grosser Bedeutung. Aus 6c (Y=H) entstand kein stabiles, isolierbares Addukt. 6b (Y=Cl) und 6a (Y=F) lieferten dagegen die entsprechenden Addukte 7 in 63 bzw. 83% Ausbeute. Durch den negativen induktiven Effekt der Halogensubstituenten sowie durch die erhöhte Verdrillung des Arylkernes wird wahrscheinlich der elektrophile Charakter der Iminiumgruppe in D soweit erhöht, dass eine Überlappung mit den *p*-Orbitalen des Carbonyl-Sauerstoffatoms möglich wird.

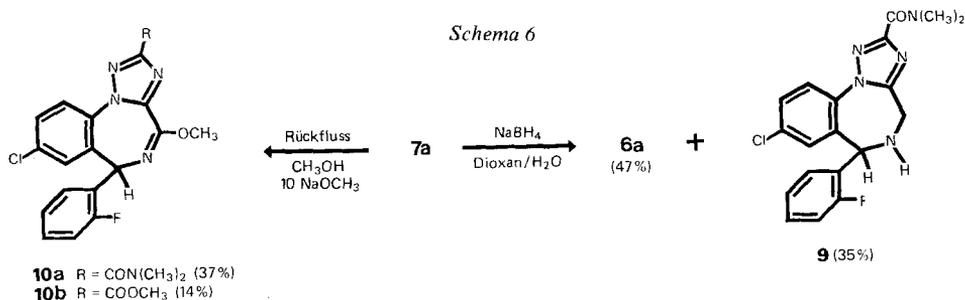
In gewisser Analogie hierzu steht das folgende cyclische Addukt von Oxalylchlorid an eine Dreifachbindung, von dem *Gais & Hafner* berichteten [7]. Auch in diesem Falle dürfte die Reaktion *via* die Iminiumform F und Oxoniumform G ablaufen.

Bei der Untersuchung der chemischen Reaktivität des Adduktes 7a ergab sich, dass nukleophile Reagentien ebenso wie die Thermolyse vor allem zur formalen Abspaltung von Oxalylchlorid unter Rückbildung des Diazepins 6a führen. So entstand z.B. bei der Reaktion von 7a mit Natriumborhydrid 6a neben seinem Dihydroderivat 9 (Schema 6). Angriff von Hydrid-Ionen auf die reaktive Carbonylfunktion des 5-Ringes dürfte unter Öffnung des Oxazolidinringes zunächst das Imin 6a geben, das z.T. durch überschüssiges Natriumborhydrid in 9 übergeht.

Schema 5



Schema 6

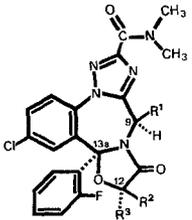


Die Einwirkung von Natriummethylat unter energischen Bedingungen führte in überraschender Weise nicht zu **6a**, sondern zu den beiden Methoxydiazepinen **10a** und **10b** neben polaren Verbindungen wie z. B. die **10a** entsprechende Carbonsäure ($\text{R} = \text{COOH}$). Die spektroskopischen Eigenschaften der Methoxydiazepine **10** stehen im Einklang mit der postulierten Lactim-äther-Struktur. Die typische ($\text{C}=\text{N}$)-Schwingung erscheint im IR.-Spektrum bei 1670 cm^{-1} . Für das Tautomere mit der ($\text{C}=\text{N}$)-Doppelbindung in der 5,6-Stellung würde diese Schwingung bei 1615 cm^{-1} erwartet. Auch die chemische Verschiebung der Methoxygruppe bei 4,0 ppm zeigt, dass sie an ein trigonales C-Atom gebunden ist.

Ein vollkommen anderes Produkte-Bild ergab sich bei der Umsetzung des Addukts **7a** mit Natriummethylat unter milden Bedingungen. Neben dem Abspaltungsprodukt **6a** entstanden die Vorläufer der Methoxydiazepine **10**, nämlich das Monomethoxy-Derivat **11** und das Dimethoxy-Derivat **12**, als einzige Produkte (Ausbeute an **6a**, **11** und **12** zusammen über 90% nach chromatographischer Auftrennung). Während sich die IR.- und UV.-Spektren von **11** und **12** nur wenig von den Spektren des Reaktanden **7a** unterscheiden, ist im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (s. exper. Teil) das Fehlen des typischen Signals bei 5,0 ppm für die Methyleneinheit des Diazepinringes auffällig. Dafür erscheinen bei wesentlich tieferem Feld je zwei Singulette für je ein Proton sowie die Signale der eingetretenen Methoxygruppen. Während $\text{H}-\text{C}(9)$ (am Diazepinring) von **11** und von **12** etwa die gleiche chemische Verschiebung (6,60 bzw. 6,56 ppm) aufweist, erscheint $\text{H}-\text{C}(12)$ (am

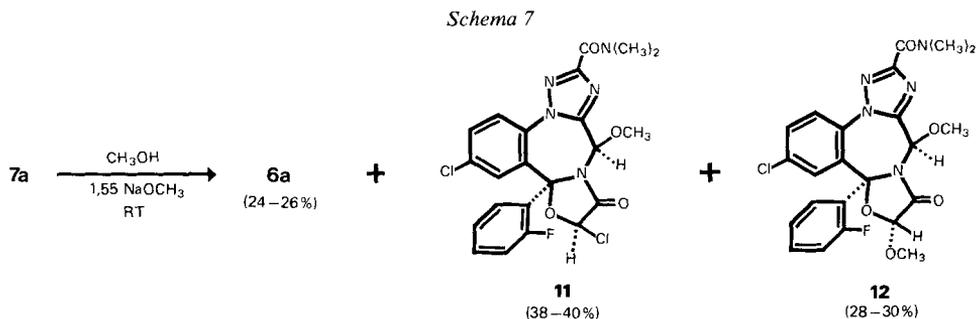
Oxazolidinring) von **11** bei 6,42 ppm und ist bei der Dimethoxy-Verbindung **12** um 1,0 ppm nach höherem Feld verschoben (5,42 ppm). Ähnlich starke Verschiebungen zeigen auch die α -H-Atome von anderen cyclischen α -Chlor-carbonyl-Verbindungen, wie zum Beispiel von α -Chlorcyclopentanon (α -H bei 4,2 ppm [8]) im Vergleich zu α -Methoxycyclopentanon (α -H bei 3,4 ppm [9]; Differenz: 0,8 ppm). Die ^{13}C -NMR.-Daten (vgl. *Tabelle 1*) stehen in gutem Einklang mit den postulierten Strukturen und beweisen das Vorliegen von nur je einem Diastereomeren, d. h. bei der Reaktion werden in stereoselektiver Weise zwei neue Asymmetriezentren aufgebaut.

Tabelle 1. ^{13}C -NMR.-Spektren in Verbindungen **7a**, **11**, **12** und **14** (in CDCl_3)^{a)}

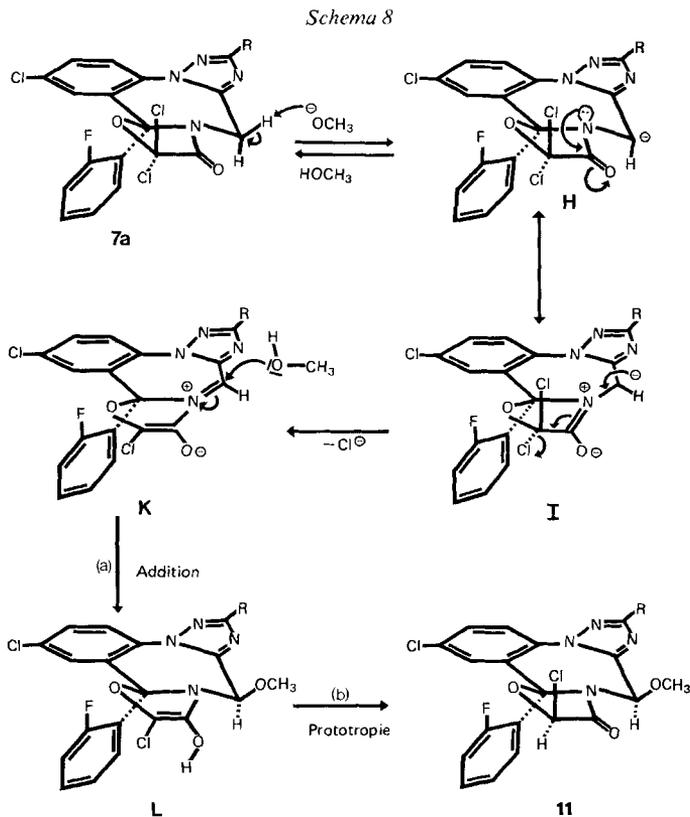
Verbindung								
	CH_3N	CH_3N	$\text{R}^1(\text{CH}_3\text{O})$	$\text{R}^2(\text{CH}_3\text{O})$	$\text{R}^3(\text{CH}_3\text{O})$	C(9)	C(12)	C(13a)
7a	35,7	38,4	-(H)	-(Cl)	-(Cl)	39,5	102,9	95,3
11	35,8	38,5	58,0	-(Cl)	-(H)	77,2	83,5	93,8
12	35,7	38,5	57,7	-(H)	56,5	76,8	98,7	92,2
14	35,6	38,4	57,8	56,6	-(H)	77,0	98,6	91,8

^{a)} Angabe der chemischen Verschiebungen in δ relativ zu TMS. Tabelliert sind nur die Signale der sp^3 -hybridisierten C-Atome.

Da die NMR.-Daten keine Aussage über die Konfiguration erlaubten, wurde die Dimethoxy-Verbindung **12** einer Röntgen-Strukturanalyse unterworfen (siehe Anhang). Dadurch ist die Konfiguration von **12** wie in *Schema 7* angegeben eindeutig festgelegt. Für die Chlormethoxy-Verbindung **11**, den direkten Vorgänger von **12**, ergibt sich, unter der Annahme, dass die Substitution des Cl-Atoms unter *Walden*'scher Umkehr verläuft, die angegebene Konfiguration **11**.



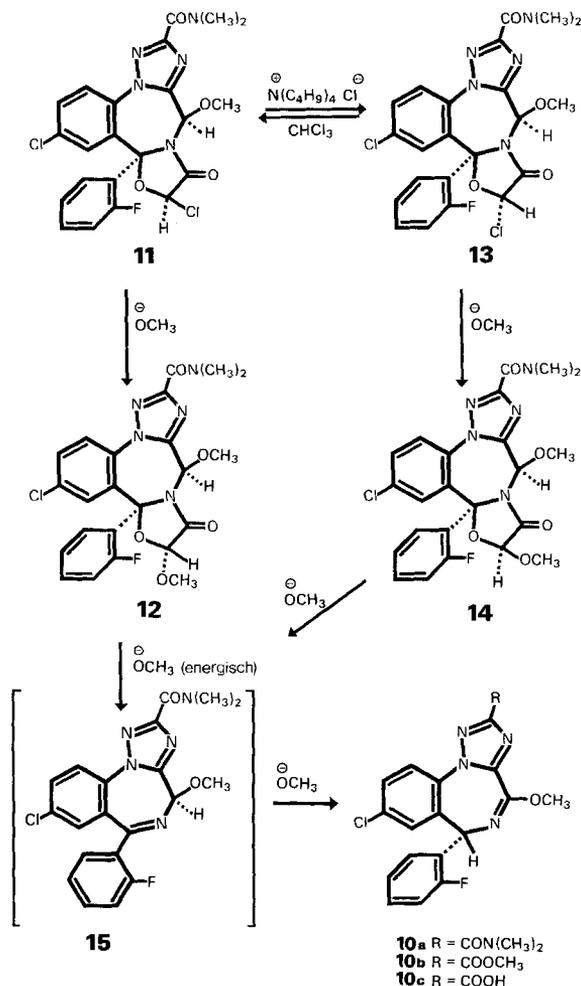
Schema 8 erläutert einen denkbaren Reaktionsablauf für die Bildung von **11** und gibt eine Erklärung für die bemerkenswerte Stereoselektivität. Deprotonierung der durch den Triazolring acidifizierten Methylengruppe von **7a** ergibt das Carbanion **H**, dessen mesomere Form **I** unter nucleofugem Abgang eines Chloratoms in das resonanzstabilisierte Kation **K** übergeht. Nun tritt in einem ersten stereospezifischen Schritt (a) die Methoxygruppe von der weniger gehinderten Oberseite der Molekel **K** in den 7-Ring ein. Bei der folgenden Prototropie (b) nimmt das Chloratom am 5-Ring ebenfalls die sterisch günstigere *trans*-Stellung zum *o*-Fluorphenylkern ein. Die nukleophile Substitution dieses Chloratoms in der reaktiven Chlormethoxy-Verbindung **11** durch überschüssiges Methylat ergibt dann unter Inversion die Dimethoxy-Verbindung **12**.



Um die Richtigkeit dieser Konfigurationsinversion zu untermauern, haben wir das folgende Epimerisierungs-Experiment durchgeführt (*Schema 9*). Eine Chloroformlösung von **11** wurde mit Tetrabutylammoniumchlorid behandelt. Dabei wurde auf DC.-Platten die Bildung des Epimeren **13** beobachtet. Im kinetischen Gleichgewichts-Zustand, der nach 1 Stunde Kochen unter Rückfluss erreicht wurde, lag das Epimeren-Gemisch einheitlich im Verhältnis von *ca.* 1:1 vor. Die

präparative Trennung gelang nicht, da die R_f -Werte zu ähnlich sind und **13** die Tendenz aufweist, in das thermodynamisch stabilere Epimere **11** überzugehen. Das Gemisch wurde deshalb mit einer Lösung von Natriummethylat in Methanol behandelt, wobei neben **12** das erwartete Isomere **14** (s. *Schema 9*) entstand, das chromatographisch von **12** getrennt werden konnte. Damit ist gezeigt, dass die Reaktion von **11** mit Nucleophilen nach dem S_N2 -Mechanismus abläuft.

Schema 9



Weitere, energischere Einwirkung von Methoxy-Ionen auf die Dimethoxy-Verbindungen **12** und **14** ergab nun die Methoxydiazepin-Derivate **10**. Es ist anzunehmen, dass durch den Angriff des Nucleophilen auf die Carbonylgruppe des Oxazolidinon-Ringes zunächst das Methoxydiazepin **15** entsteht. Basenkatalysierte Tautomerie führt dann zur stabilen Lactim-äther-Form **10**. Analoge Ver-

schiebungen von (C=N)-Doppelbindungen sind bereits an 3-substituierten 5-Aryl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2-on-Derivaten beobachtet worden [12].

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass auch in an sich unerwünschten Nebenprodukten reizvolle Chemie verborgen sein kann.

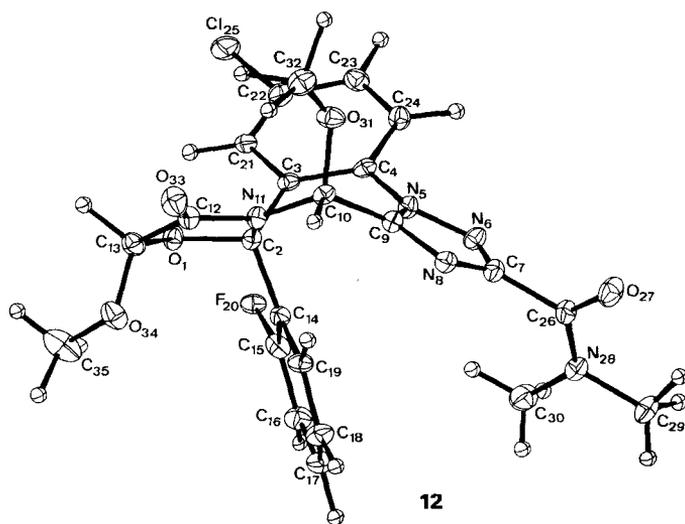
Anhang

Röntgen-Strukturanalyse der Dimethoxy-Verbindung 12. - a) *Kristalldaten.* Die durchsichtigen Kristalle²⁾ von **12**, C₂₃H₂₁ClFN₅O₅, sind monoklin und gehören zur Raumgruppe *P*2₁/*c* mit *a* = 8,957, *b* = 15,243, *c* = 17,570 Å; β = 107,26°; *V* = 2290,9 Å³; *Z* = 4; *D*(ber.) = 1,455, *D*(beob.) = 1,438 g/cm⁻³ (Mo-*K*α₁-Strahlung, λ = 0,70926 Å).

b) *Intensitätsmessungen.* Die Intensitäten wurden mit einem *Picker* Einkristall-Diffraktometer FACS-I gemessen. Von 3908 unabhängigen Reflexen mit θ = 2–47° wurden 3404 rechnerisch bearbeitet und 3078 (90,4%) als beobachtet (*I* > 2σ) angenommen.

c) *Strukturaufklärung.* Die Struktur wurde ohne Schwierigkeit mit direkten Methoden bestimmt. Die dreidimensionale *Fouriersynthese* zeigte 33 der 35 Atome, die keine H-Atome sind. Nach einer Strukturfaktorrechnung mit den Phasen dieser 33 Atome und anschließender *Fouriersynthese* wurden die fehlenden 2 Atome ebenfalls gefunden. Blockdiagonale Verfeinerungen nach der Methode der kleinsten Quadrate mit anisotropen Temperaturfaktoren konvergierten bei *R* = 0,097. Alle 21 Wasserstoffatome wurden in einer Differenz-*Fouriersynthese* lokalisiert und anschliessend in die Rechnungen miteinbezogen. Die Parameter (Zusammenstellung siehe *Tabelle 2*) wurden bis zu einem *R*-Faktor von 0,083 für alle 3078 beobachteten Reflexe verfeinert.

d) *Diskussion.* Die *Figur* zeigt eine Stereoprojektion der Molekel mit willkürlicher Numerierung der Atome. Die Strukturanalyse liefert die relative Konfiguration der drei asymmetrischen C-Atome



Figur. Stereoprojektion der Dimethoxy-Verbindung 12 (Numerierung der Atome willkürlich)

und zeigt die *trans*-Anordnung der Methoxygruppe (O(31)) am 7-gliedrigen Ring zum *o*-Fluorphenyl-Substituenten. Der Oxazolidin-Ring liegt in einer Briefumschlag-Form vor (ausserhalb der Ebene das O-Atom). Die Methoxygruppe am 5-Ring (O(34)) ist quasi-axial und *cis*-ständig zur *o*-Fluorphenyl-Gruppe angeordnet.

Für die Diskussion einiger mechanistischer Aspekte danken wir Herrn Prof. *A. Eschenmoser*. Den Herren Dres. *J. Gosteli* und *A. Storni* verdanken wir wertvolle Anregungen.

²⁾ Zur Züchtung von Kristallen wurde eine Lösung von **12** in Methanol 24 Std. unter Eindunsten stehen gelassen: durchsichtige, monokline Prismen vom Smp. 260–262°.

Tabelle 2. Atomkoordinaten der Dimethoxy-Verbindung 12
(zur Atom-Numerierung vgl. Fig. 6)

ATOM	X/A	Y/B	Z/C
O(1)	0,82280 (39)	0,11319 (23)	0,28932 (20)
C(2)	0,92047 (54)	0,16996 (34)	0,34842 (27)
C(3)	0,84704 (54)	0,26269 (32)	0,33474 (29)
C(4)	0,91360 (54)	0,33196 (34)	0,38494 (28)
N(5)	1,04818 (45)	0,31495 (27)	0,45088 (23)
N(6)	1,17615 (47)	0,36902 (29)	0,46774 (25)
C(7)	1,27303 (58)	0,32839 (36)	0,52870 (29)
N(8)	1,21770 (47)	0,25364 (28)	0,55381 (24)
C(9)	1,07594 (57)	0,24771 (33)	0,50205 (29)
C(10)	0,95844 (55)	0,17730 (34)	0,50143 (30)
N(11)	0,90987 (45)	0,13366 (26)	0,42332 (23)
C(12)	0,84010 (62)	0,05430 (34)	0,41257 (31)
C(13)	0,80456 (62)	0,03172 (35)	0,32498 (32)
C(14)	1,08611 (56)	0,16547 (33)	0,34067 (28)
C(15)	1,11585 (66)	0,19617 (38)	0,27165 (33)
C(16)	1,25938 (64)	0,18940 (41)	0,25782 (33)
C(17)	1,37894 (68)	0,14788 (41)	0,31408 (36)
C(18)	1,35237 (65)	0,11381 (42)	0,38286 (35)
C(19)	1,20742 (59)	0,12354 (35)	0,39482 (31)
F(20)	0,99659 (42)	0,23277 (25)	0,21389 (20)
C(21)	0,71590 (56)	0,27810 (35)	0,27127 (29)
C(22)	0,65619 (59)	0,36280 (37)	0,25862 (31)
C(23)	0,71998 (63)	0,43219 (38)	0,30787 (33)
C(24)	0,85258 (59)	0,41561 (36)	0,37350 (31)
Cl(25)	0,49286 (17)	0,38012 (11)	0,17708 (9)
C(26)	1,43301 (60)	0,36386 (37)	0,57179 (30)
O(27)	1,46308 (46)	0,38229 (30)	0,64163 (23)
N(28)	1,53126 (50)	0,37514 (31)	0,52849 (26)
C(29)	1,68501 (67)	0,41304 (46)	0,56779 (40)
C(30)	1,50351 (72)	0,35186 (48)	0,44498 (35)
O(31)	0,83124 (42)	0,22011 (25)	0,51755 (22)
C(32)	0,75360 (71)	0,17021 (45)	0,56346 (36)
O(33)	0,81300 (50)	0,00803 (27)	0,46308 (24)
O(34)	0,91412 (47)	-0,03159 (25)	0,31896 (23)
C(35)	0,89319 (101)	-0,06180 (51)	0,24436 (44)
H(10)	1,0105 (65)	0,1201 (39)	0,5395 (34)
H(13)	0,6754 (65)	0,0140 (40)	0,2935 (34)
H(16)	1,2905 (65)	0,2114 (40)	0,2104 (33)
H(17)	1,4913 (66)	0,1398 (39)	0,3060 (34)
H(18)	1,4390 (68)	0,0823 (40)	0,4258 (34)
H(19)	1,1907 (66)	0,1044 (40)	0,4501 (34)
H(21)	0,6624 (67)	0,2326 (40)	0,2275 (34)
H(23)	0,6678 (65)	0,4944 (41)	0,2978 (34)
H(24)	0,9094 (67)	0,4608 (39)	0,4150 (34)
H(29A)	1,7764 (67)	0,3832 (39)	0,5699 (34)
H(29B)	1,6965 (67)	0,4747 (40)	0,5464 (34)
H(29C)	1,6773 (67)	0,4321 (41)	0,6252 (34)
H(30A)	1,5008 (65)	0,4024 (41)	0,4165 (33)
H(30B)	1,5923 (65)	0,3241 (40)	0,4373 (33)
H(30C)	1,3941 (63)	0,3213 (40)	0,4194 (33)
H(32A)	0,7752 (67)	0,1023 (40)	0,5744 (34)
H(32B)	0,6624 (65)	0,1388 (39)	0,5087 (34)
H(32C)	0,6706 (66)	0,2194 (40)	0,5865 (33)
H(35A)	0,8995 (67)	-0,0148 (40)	0,2098 (35)
H(35B)	0,7784 (66)	-0,0823 (41)	0,2205 (34)
H(35C)	0,9590 (66)	-0,1244 (38)	0,2466 (35)

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Schmelzpunkte (Smp.) wurden mit einem Apparat nach Dr. *Totoli* bestimmt und sind unkorrigiert. Die Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden mit DC.-Fertigplatten Kieselgel 60F₂₅₄ (*Merck*) in den jeweils angegebenen Lösungsmittelsystemen ausgeführt und unter einer UV.-Lampe (bei 254 und 366 nm) sowie durch Anfärbung mit Joddampf ausgewertet. Zur Säulenchromatographie, welche nach der Methodik von *Duncan* [10] durchgeführt wurde, diente Kieselgel 60 (*Merck*) der Korngrösse 0,06–0,2 mm. – Die UV.-Spektren wurden mit einem Gerät vom Typ *Beckmann* DK 2A in methanolischer Lösung aufgenommen. Die Wellenlängen der Absorptionsmaxima (λ_{\max}) sind in nm angegeben und die Extinktionswerte (ϵ) in Klammern aufgeführt. Die IR.-Spektren wurden mit einem Spektrophotometer von *Perkin-Elmer* (Modell 157) registriert, wobei die wichtigsten Banden in cm^{-1} angegeben sind. ¹H-NMR.-Spektren wurden mit 60-MHz- und 100-MHz-Geräten von *Varian* aufgenommen, ¹³C-NMR.-Spektren mit dem Gerät *Varian* XL-100 (chemische Verschiebungen in ppm, Bezugssignal Tetramethylsilan). Signallagen in δ (ppm). *s* = Singulett, *d* = Dublett, *d* × *d* = doppeltes Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quadruplett, *m* = Multiplett, *br.* = breit, *J* = Kopplungskonstante in Hz. Die bei *AB*-Systemen angegebenen δ -Werte wurden rechnerisch ermittelt [11]. Massenspektren wurden auf dem Gerät MAT, Modell CH-7, von *Varian* registriert: Angabe von *m/e*, in Klammern Interpretationen. Weitere Abkürzungen: HV. (Hochvakuum), RV. (Rotationsverdampfer), RT. (Raumtemperatur).

Die Elementaranalysen und pK-Bestimmungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Dr. *W. Padowetz* durchgeführt. Die Aufnahme der Spektren verdanken wir den Herren *J. Meier*, *W. Schmidlin* und *A. Krumscheid*. Für die Mithilfe bei der Strukturaufklärung einiger Verbindungen danken wir insbesondere Herrn Dr. *T. Winkler* (Interpretation von ¹H- und ¹³C-NMR.-Spektren, Herrn Dr. *H.-P. Kriemler* (Interpretation von MS.) sowie Frau *G. Rihs* und Herrn *H. Walter* (Röntgenstrukturanalyse) recht herzlich. Herrn *W. Gunzenhauser* verdanken wir geschickte und exakte experimentelle Mitarbeit.

2-(ω -Chloracetamido)-2-[4-chlor-2-(*o*-fluorbenzoyl)phenylazo]-malonsäure-diäthylester (**3a**). Eine Lösung von 78,60 g (0,314 mol) 2-Amino-5-chlor-2'-fluorbenzophenon [5] in 315 ml Eisessig und 78,6 ml konz. Salzsäure (*d* = 1,18) wurde bei RT. mit 63,0 ml (0,314 mol) 5*M* Natriumnitritlösung diazotiert. Nach dem Zutropfen wurde noch 15 Min. weitergerührt. Dann wurden 240 g Eis zugefügt und das Gemisch unter zusätzlicher externer Kühlung mit Eiswasser rasch mit der Lösung von 79,00 g (0,315 mol) (ω -Chloracetamido)malonsäure-diäthylester (**2**) [6] in 900 ml Aceton versetzt. Hierauf wurde bei 10° langsam innert 1 Std. eine Lösung von 433 g (3,14 mol) Kaliumcarbonat in 450 ml Wasser zugeetropt, wobei die Temp. bald 20° erreichte und durch Kühlung gehalten wurde. Nach beendeter Zugabe (pH-Wert des Gemisches *ca.* 6) wurde noch 1 Std. bei RT. gerührt und dann 2mal mit 500 ml Toluol extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, 2mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und direkt i.RV. eingedampft, wobei zu Beginn das Restwasser azeotrop abdestillierte. Der feste Rückstand wurde in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit 600 ml warmem Petroläther versetzt. Nach Abkühlen auf RT. und Animpfen kristallisierte die intensiv gelbe Azoverbindung aus. Die Kristalle wurden nach 18 Std. abfiltriert und mit Äther und Petroläther gewaschen: 134,10 g (83%) **3a** vom Smp. 98–101° und *Rf* 0,45 (Toluol/Essigester 9:1). – UV.: 243 (17700), 289 (138000). – IR. (CH_2Cl_2): 3330 (NH), 1760 (COOEt), 1690 (C=O, Diarylketon), 1670 (C=O, Amid), 1620 (N=N). – NMR. (60 MHz, CDCl_3): 1,25 (*t*, *J* = 7, 6 H, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,83 (*s*, 2 H, CH_2Cl); 4,26 (*qa*, *J* = 7, 4 H, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 6,90–7,90 (feinstrukt. *m*, 8 H, 7 arom. H, HN).

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_6$	Ber. C 51,58	H 3,94	Cl 13,84	F 3,71	N 8,20%
(512,3)	Gef. „ 51,7	„ 3,9	„ 14,2	„ 3,8	„ 8,2 %

5-Chlormethyl-1-[4-chlor-2-(*o*-fluorbenzoyl)phenyl]-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonsäure (**4a**). Zu 872 ml (0,872 mol) auf 5° gekühlter 1*N* NaOH wurde unter Kühlung mit Eiswasser in einem Zuge eine auf 20° gekühlte Lösung (Lösetemperatur: *ca.* 40°) von 111,90 g (0,218 mol) Azoverbindung **3a** in 1120 ml Methanol zulaufen gelassen. Die Temp. des Gemisches erreichte 24°. Ohne weitere Kühlung wurde nun 50 Min. gerührt, wobei ein Teil von **4a** als Natriumsalz ausfiel. Dann wurde unter Kühlung mit NaCl/Eis langsam soviel konz. Salzsäure (72–76 ml) zugeetropt, bis das Gemisch kongosauer reagierte. Nach 3 Std. Rühren bei 0° wurde die auskristallisierte Carbonsäure abgenutscht und gut mit Wasser und dann Methanol gewaschen. Trocknen i.HV. bei RT. (6 Std.) ergab 86,0 g (92,5%) **4a** vom Smp. 143–145° (*Zers.*). Nach Umkristallisieren aus Methanol enthielt das Produkt 1 mol Kristallmethanol und

1 mol Kristallwasser; Rf 0,65 (Methanol/Eisessig 95:5), $pK^* = 5,45$ (in 80proz. Methylcellosolve). - UV.: Sch. bei 250 und 285. - IR. (CH_2Cl_2): 3600-2300 br. (CH_3OH , COOH , CH), 1740 (COOH), 1670 ($\text{C}=\text{O}$, Diarylketon), 1615, 1480. - NMR.(100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,19 (s, 3 H, CH_3OH); 4,80 (s, 2 H, CH_2Cl); 5,30-6,10 (br., 3 H, austauschbar, HO, H_2O); 7,05-8,02 (feinstrukt. m, 8 H, 7 arom. H, COOH). - MS. (150°): 393 (M^+), 365 ($M^+ - \text{CO}$), 358 (M^+), 365 ($M^+ - \text{CO}$), 358 ($M^+ - \text{Cl}$), 349 ($M^+ - \text{CO}_2$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	Ber. C 48,67	H 2,95	Cl 15,95	F 4,28	N 9,45%
(444,2)	Gef. ,, 48,7	,, 3,0	,, 15,5	,, 4,4	,, 9,6 %

Natriumsalz (5a) der 8-Chlor-6-(o-fluorphenyl)-4H,11H-[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-2-carbonsäure. In einem Glasautoklaven wurde das Gemisch von 42,62 g (0,10 mol) **4a** (enthält 1 mol Kristallmethanol), 50 ml (0,80 mol) konz. Ammoniak (24%), 100 ml Wasser und 1,50 g (0,01 mol) Natriumjodid 3 Std. bei 70° gerührt, wobei der Innendruck 0,3 Atm. erreichte. Hierauf wurde das Gemisch auf RT. abgekühlt und nach Zugabe von 120 ml Äthanol das ausgefallene Ammoniumsalz in der Siedehitze wieder in Lösung gebracht. Zu der klaren, heissen Lösung wurden 15 ml konz. NaOH-Lösung (30%) getropft und das Gemisch 3 Std. unter Kühlung mit Eiswasser gerührt. Das abgeschiedene Natriumsalz wurde abfiltriert und gut mit eiskaltem Äthanol gewaschen. 16 Std. Trocknen i.HV. bei 120° ergab 27,50 g (72,5%) Natriumsalz **5a** vom Smp. 280-295° (Verkohlung) und Rf 0,45 (Methanol/Eisessig 95:5), $pK^* = 4,63$ (in 80proz. Methylcellosolve). - UV.: 225 (32800). - IR.(KBr): 3550-3300 (Kristallwasser), 1670 Sch., 1630 u. 1610 (COONa). - NMR.(100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3,35 (H_2O); 4,80 (s, 2 H, 2 H-C(4)); 7,03-7,65 (feinstrukt. m, 5 H, 5 arom. H); 7,80 ($d \times d$, $J = 9$ und 2, 1 H, H-C(9)); 8,02 (d , $J = 9$, 1 H, H-C(10)).

$\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClFN}_4\text{NaO}_2 \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$	Ber. C 53,31	H 2,50	Cl 9,26	N 14,63%
(383,2)	Gef. ,, 53,2	,, 3,0	,, 9,0	,, 14,7 %

Die freie Carbonsäure von **5a** ist in [2] beschrieben.

N,N-Dimethyl-8-chlor-6-(o-fluorphenyl)-4H,11H-[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-2-carboxamid (6a) und N,N-Dimethyl-2,12,12-trichlor-13a-(o-fluorphenyl)-11-oxo-10,11,12,13a-tetrahydro-5H,9H-[1,3]oxazolo[3,2-d][1,2,4]triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-7-carboxamid (7a). Eine Suspension von 300,00 g (0,79 mol) Natriumsalz **5a** in 3600 ml Toluol wurde unter Rühren zum Sieden erhitzt. Bei einer Badtemp. von 125-130° wurden nun 600 ml Toluol abdestilliert, die Suspension unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit auf 4° abgekühlt und innert 30 Min. tropfenweise mit 135 ml (1,58 mol)³ Oxalylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde 16 Std. bei RT. gerührt. Hierauf wurden bei 50° (Badtemp.)/40 Torr langsam 1000 ml Toluol zusammen mit überschüssigem Oxalylchlorid abdestilliert. Nach Abkühlung auf 20° wurden innerhalb 2 Std. 83,2 g (1,84 mol) Dimethylamin eingeleitet. Nach 3 Std. Rühren bei RT. wurden 2400 ml Eiswasser zugegeben, 2 Std. im Eisbad gerührt und die ausgefallenen Kristalle abfiltriert. Nach 4mal Waschen mit je 500 ml Wasser und Trocknen (95°/12 Torr, 16 Std.) wurde das Rohprodukt (244,80 g) aus 2200 ml 2-Propanol umkristallisiert. Trocknen bei 100° i.HV. ergab 221,0 g (72,5%) reines **6a** vom Smp. 180-182° und Rf 0,47 (Essigester/Methanol 95:5). - UV.: 224 (36100), 250 Sch. (20800). - IR. (CH_2Cl_2): 1645 ($\text{C}=\text{O}$, Amid), 1615 (Diaryl-C=N), 1480, 1230, 833. - NMR.(100 MHz, CDCl_3): 3,18 und 3,30 (2 s, 6 H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 4,90 (A-Teil von AB, $J_{AB} = 17$, 1 H, 1 H-C(4)); 4,95 (B-Teil von AB, $J_{AB} = 17$, 1 H, 1 H-C(4)); 6,95-7,75 (feinstrukt., 6 H, 6 arom. H); 8,03 (d , $J = 9$, 1 H, H-C(10)). - MS.: 383 (M^+), 340 ($M^+ - \text{CH}_3\text{N}=\text{CH}_2$), 326 ($M^+ - \text{CH}_3\text{NCO}$), 312 (340 - CO), 293 (312 - F).

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClFN}_5\text{O}$	Ber. C 59,46	H 3,94	Cl 9,23	F 4,95	N 18,25%
(383,8)	Gef. ,, 59,51	,, 3,99	,, 8,90	,, 4,99	,, 18,36%

Aus der ersten bei der Aufarbeitung angefallenen Mutterlauge (Wasser/Toluol) wurde die Toluolphase abgetrennt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und i.RV. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde 2mal aus 2-Propanol umkristallisiert, wobei die Kristalle mit kaltem 2-Propanol und Hexan gewaschen wurden. 2 Tage Trocknen i.V. über Calciumchlorid ergab 16,5 g (4,1%) Addukt **7a** vom Smp. 138-140° (Zers.) und Rf 0,66 (Essigester/Methanol 95:5). - UV.: 252 (19800). - IR. (CH_2Cl_2): 1750 ($\text{C}=\text{O}$, 5-Ring), 1645 ($\text{C}=\text{O}$, Amid), 1480, 1390, 1155, 990, 830. - NMR.(100 MHz,

3) Bei Verwendung von 1,5 Äquiv. Oxalylchlorid entstand nur noch ganz wenig Nebenprodukt **7a** und die Ausbeute an Amid **6a** stieg auf über 80%.

CDCl₃): 2,94 und 3,09 (2 s, 6 H, (CH₃)₂N); 4,98 (A-Teil von AB, J_{AB}=17, 1 H, 1 H-C(9)); 5,10 (B-Teil von AB, J_{AB}=17, 1 H, 1 H-C(9)); 6,65-7,50 (feinstrukt., 4 H, C₆H₄F); 7,67 (d × d, J=8 und 2, 1 H, H-C(3)); 7,94 (d, J=8, 1 H, H-C(4)); 8,09 (d, J=2, 1 H, H-C(1)). - ¹³C-NMR.: vgl. Tabelle 1. - MS.(130°): 383 (M⁺ - Oxalylchlorid), übrige Pike gleich wie bei **6a**.

C ₂₁ H ₁₅ Cl ₃ FN ₅ O ₃	Ber. C 49,39	H 2,96	Cl 20,82	N 13,72%
(510,75)	Gef. „ 49,3	„ 3,0	„ 20,7	„ 13,9 %

7a direkt aus Amid **6a**. Zu 120 ml (1,4 mol) auf 0° vorgekühltem Oxalylchlorid wurden unter Rühren innerhalb 5 Min. 41,00 g (0,11 mol) **6a** gegeben. Nach 7 Std. Rühren bei 0° und 10 Std. bei RT. wurde das überschüssige Oxalylchlorid i.RV. bei max. 40° (Badtemp.) abdestilliert. Nach Zugabe von 100 ml Toluol wurde wiederum i.RV. eingedampft und der Rückstand 2 Std. i.V. bei 50° getrocknet. 66,50 g fester Rückstand, der in 420 ml Methylenchlorid/2-Propanol 1:5 gelöst wurde. Nach dem Abdestillieren des Methylenchlorids i.RV. bei 40° wurde 5 Std. bei 0° stehen gelassen, das auskristallisierte Produkt abfiltriert und gut mit kaltem 2-Propanol und Hexan gewaschen. 2 Tage Trocknen i.V. über Calciumchlorid ergab 46,55 g (83%) Addukt **7a**, nach Smp., DC. und IR.-Spektrum identisch mit dem oben beschriebenen **7a**.

N,N-Dimethyl-*{2,12,12-trichlor-13a-(o-chlorphenyl)-11-oxo-10,11,12,13a-tetrahydro-5H,9H-[1,3]-oxazolo[3,2-d][1,2,4]triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepin}-7-carboxamid (7b)*. Zu 4 ml (0,047 mol) auf 0° vorgekühltem Oxalylchlorid wurden unter Rühren 0,80 g (0,002 mol) N,N-Dimethyl-*{8-chlor-6-(o-chlorphenyl)-4H,11H-[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepin}-2-carboxamid (6b) [2]* gegeben. Nach Rühren über Nacht bei RT. wurden 50 ml Toluol zugegeben, i.RV. zur Trockne eingedampft und i.V. bei 50° getrocknet: 1,32 g braunroter amorpher Rückstand, der an 140 g Kieselgel mit Toluol/2-Propanol 4:1 (Fraktionen von 100 ml) gereinigt wurde. Die Fraktionen 4 und 5 (0,96 g) ergaben nach dem Umkristallisieren aus Methylenchlorid/2-Propanol 0,665 g (63%) Addukt **7b** vom Smp. 140-142° (Zers.) und Rf 0,65 (Essigester/Methanol 95:5). - UV.: 252 (16250). - IR.(CH₂Cl₂): 1750 (C=O, 5-Ring), 1645 (C=O, Amid), 1480, 1390, 1155, 990, 830. - NMR.(100 MHz, CDCl₃): 2,95 und 3,06 (2 s, 6 H, (CH₃)₂N); 5,03 (s, 2 H, 2 H-C(9)); 6,70-7,48 (feinstrukt., 4 H, C₆H₄Cl); 7,64 (d × d, J=9 und 2, 1 H, H-C(3)); 7,94 (d, J=9, 1 H, H-C(4)); 8,09 (d, J=2, 1 H, H-C(1)). - MS.(120°): 399 (M⁺ - Oxalylchlorid), 342 (399 - CH₃ - NCO), 328 (399 - CH₃=N-CH₂ - CO), 293 (328 - Cl).

C ₂₁ H ₁₅ Cl ₄ N ₅ O ₃	Ber. C 47,84	H 2,87	Cl 26,90	N 13,28%
(527,20)	Gef. „ 48,0	„ 2,9	„ 26,7	„ 13,3 %

Reaktion von N,N-Dimethyl-*{8-chlor-6-phenyl-4H,11H-[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepin}-2-carboxamid (6c) [2]* mit Oxalylchlorid. Zu 10 ml (0,17 mol) auf 0° vorgekühltem Oxalylchlorid wurden 0,30 g (0,82 mmol) **6c** [2] gegeben. Nach 20 Std. bei RT. hatte sich gemäss DC. noch kein Produkt vom Rf der Addukte gebildet. Nach 2 Std. Kochen unter Rückfluss wurde das Gemisch unter Toluolzusatz i.V. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand (0,35 g) zeigte im DC. neben dem Startfleck noch 10 andere Flecke von unterschiedlichem Rf. Auch nach chromatographischer Reinigung gelang es nicht, daraus das Addukt von Oxalylchlorid an **6c** zu fassen.

Pyrolyse des Oxalylchlorid-Adduktes **7a**. 0,50 g (0,98 mmol) **7a** wurden 15 Min. auf 150° erhitzt. Die abgekühlte Schmelze wurde in Essigester/Methanol 95:5 gelöst und an 45 g Kieselgel mit Essigester/Methanol 95:5 (Fraktionen von 20 ml) chromatographiert. Die Fraktionen 1-9 (0,15 g) erwiesen sich als Gemische von unpolaren Zersetzungsprodukten. Die Fraktionen 10-16 (0,19 g) vom Rf 0,47 (Essigester/Methanol 95:5) gaben nach Kristallisation aus 2-Propanol 0,13 g (34,6%) **6a**, nach Smp., DC. und IR.-Spektrum identisch mit dem aus **5a** hergestellten **6a**.

Reaktion von **7a** mit Natriumborhydrid zu **6a** und N,N-Dimethyl-*{8-chlor-6-(o-fluorphenyl)-5,6-dihydro-4H,11H-[1,2,4]triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepin}-2-carboxamid (9)*. Zur Lösung von 1,53 g (3 mmol) **7a** in 45 ml Dioxan wurde bei 12° eine frische Lösung von 0,45 g (11,9 mmol) Natriumborhydrid in 12 ml Wasser gegeben, wobei die Innentemp. auf ≤ 26° gehalten wurde. Nach 1 Std. Rühren bei RT. wurde das Gemisch i.RV. eingedampft und der Rückstand mit Eiswasser und soviel 2N Salzsäure behandelt, bis der pH-Wert 5 erreichte. Extraktion mit Methylenchlorid, Waschen mit ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen ergaben 1,25 g Rohprodukt, das an 330 g Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 97:3 (Fraktionen von 50 ml) chromatographiert wurde. Die Fraktionen 29-33 (649 mg) gaben nach Umkristallisieren aus 2-Propanol 540 mg (47%) **6a** vom Smp. 180-182°. Die Fraktionen 34-36 (81 mg) bestanden aus Gemischen von **6a** und **9**. Die Fraktionen 37-43 (398 mg) gaben nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Hexan 348 mg (30%) Dihydro-

derivat **9** vom Smp. 167-170° und Rf 0,50 (Methylenchlorid/Methanol 95:5) pK (durch Titration in Eisessig mit 0,1N HClO₄, 1 Potentialsprung, Äquiv.-Gew. = 387); 2,50 - UV.: 250 Sch. (15600). - IR.(CH₂Cl₂): 3300 (NH), 1645 (C=O, Amid), 1480, 1130, 830. - NMR.(100 MHz, CDCl₃); 2,54 (br., 1 H, HN, austauschbar); 3,09 und 3,24 (2 s, 6 H, (CH₃)₂N); 4,10 (A-Teil von AB, J_{AB} = 16, 1 H, 1 H-C(4)); 4,42 (B-Teil von AB, J_{AB} = 16, 1 H, 1 H-C(4)); 5,33 (br. s, 1 H, H-C(6)); 6,80 (d, J = 2, 1 H, H-C(7)); 6,90-7,40 (feinstrukt. 5 H, 5 arom. H); 7,92 (d, J = 8, 1 H, H-C(10)). - MS. (160°): 385 (M⁺), 356 (M⁺ - HN=CH₂), 341 (M⁺ - (CH₃)₂N), 328 (M⁺ - CH₃NCO), 290 (M⁺ - C₆H₄F), 273, 219, 72.

C ₁₉ H ₁₇ ClFN ₃ O	Ber. C 59,15	H 4,45	F 4,92	Cl 9,18	N 18,15%
(385,8)	Gef. ,, 59,1	,, 4,5	,, 5,2	,, 9,7	,, 18,1 %

Reaktion von **7a** mit Natriummethylat unter energischen Bedingungen zu 8-Chlor-6-(o-fluorphenyl)-4-methoxy-6H,11H-[1,2,4]triazolo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-2-carbonsäure-methylester (**10b**) und N,N-Dimethyl-8-chlor-6-(o-fluorphenyl)-4-methoxy-6H,11H-[1,2,4]triazolo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-2-carboxamid (**10a**). Zur Lösung von 1,15 g (0,05 mol) Natrium in 22 ml abs. Methanol wurden bei 40° in einer Portion 2,55 g (0,005 mol) **7a** unter gutem Rühren gegeben. Die resultierende Suspension wurde noch 3 Std. unter Rückfluss gekocht, wonach das DC. vollständige Umsetzung zu 2 neuen Produkten anzeigte. Die festen Produkte wurden nach gutem Kühlen abfiltriert und mit wenig kaltem Methanol gewaschen. Das Nutschgut gab nach ausgiebigem Digerieren mit Methylenchlorid, Waschen der organischen Phase mit ges. NaCl-Lösung, Trocknen und Eindampfen 1,20 g Rohprodukt mit den Rf-Werten 0,53 und 0,67 (Toluol/2-Propanol 85:15), das an 200 g Kieselgel mit Toluol/2-Propanol 9:1 (Fraktionen von 100 ml) chromatographiert wurde. Die Fraktionen 6 und 7 (324 mg) gaben nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Hexan 280 mg (14%) **10b** vom Smp. 200-203° und Rf 0,67. - UV. 267 (10100). - IR.(CH₂Cl₂): 1750 (COOCH₃), 1670 (N=C-OCH₃), 1500, 1480, 1220, 1025, 827. - NMR.(100 MHz, CDCl₃): 4,00 (s, 3 H, CH₃O); 4,09 (s, 3 H, COOCH₃); 5,66 (s, 1 H, H-C(6)); 6,76 (d, J = 2, 1 H, H-C(7)); 7,00-7,52 (feinstrukt. 4 H, 4 arom. H); 7,88 (d, J = 9, 1 H, H-C(9)); 8,12 (m, 1 H, o-H von C₆H₄F). - MS.(120°): 400 (M⁺); 385 (M⁺ - CH₃), 370 (M⁺ - CH₂O), 325, 305 (M⁺ - C₆H₄F), 257, 109.

C ₁₉ H ₁₄ ClFN ₄ O ₃	Ber. C 56,94	H 3,52	Cl 8,85	F 4,74	N 13,98%
(400,8)	Gef. ,, 57,1	,, 3,6	,, 9,1	,, 4,9	,, 14,3 %

Die Fraktion 8 (15 mg) bestand aus einem Gemisch von **10a** und **10b**. Die Fraktionen 9-11 (827 mg) gaben nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Hexan 765 mg (37%) **10a** vom Smp. 222-225° und Rf 0,53. - UV.: 267 (9850). - IR.(CH₂Cl₂): 1160-1675 br. (C=O (Amid)) sowie N=C-OCH₃, 1500, 1240. - NMR. (100 MHz, CDCl₃): 3,19 und 3,30 (2 s, 6 H, (CH₃)₂N); 3,98 (s, 3 H, CH₃O); 5,67 (s, 1 H, H-C(6)); 6,76 (d, J = 2, 1 H, H-C(7)); 7,0-7,50 (feinstrukt., 4 H, 4 arom. H); 7,85 (d, J = 9, 1 H, H-C(9)); 8,15 (m, 1 H, o-H von C₆H₄F). - MS.(135°): 413 (M⁺), 356 (M⁺ - CH₃NCO), 342 (M⁺ - CH₃N=CH₂ - CO), 301, 257, 183, 109, 72.

C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₅ O ₂	Ber. C 58,05	H 4,14	Cl 8,57	F 4,59	N 16,92%
(413,8)	Gef. ,, 58,0	,, 4,3	,, 8,8	,, 4,6	,, 16,9 %

Reaktion von **7a** mit Natriummethylat unter milden Bedingungen zu N,N-Dimethyl-2,12-dichlor-13a-(o-fluorphenyl)-9-methoxy-11-oxo-10,11,12,13a-tetrahydro-5H, 9H-[1,3]oxazolo[3,2-d] [1,2,4]triazolo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-7-carboxamid (**11**), N,N-Dimethyl-2-chlor-13a-(o-fluorphenyl)-9,12-dimethoxy-11-oxo-10,11,12,13a-tetrahydro-5H,9H-[1,3]oxazolo[3,2-d] [1,2,4]triazolo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-7-carboxamid (**12**) und **6a**. 29,65 g (58 mmol) **7a** wurden unter Erwärmen auf 40° in 1,15 l abs. Methanol gelöst, auf 10° abgekühlt und 1 Std. tropfenweise mit der Lösung von 2,08 g (90,5 mmol) Natrium in 180 ml abs. Methanol versetzt, wobei die Temp. bei 10° gehalten wurde. Hierauf wurde das Gemisch, das bereits neutral reagierte, auf RT. erwärmt. Nach kurzer Zeit fiel kristallines Produkt aus, das nach 20 Std. abfiltriert und mit kaltem Methanol und Äther gewaschen wurde. Trocknen über Calciumchlorid i.V. ergab 18,46 g Rohprodukt **A**, das im DC. neben schwachem Startfleck nur zwei Flecken mit Rf 0,47 und 0,42 (Toluol/2-Propanol 85:15) zeigte. Eine Lösung von 3,00 g (16,3% der Totalmenge) **A** in 150 ml Methylenchlorid wurde unter Kühlung mit 50 g Kieselgel versetzt und i.V. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde i.V. vollständig von Methylenchlorid befreit, mit Toluol/2-Propanol 9:1 angeschlämmt, auf eine Säule von 1000 g Kieselgel gebracht und mit dem gleichen Gemisch chromatographiert (Fraktionen von 150 ml). Die Fraktionen 1-16 ergaben nur Spuren amorphes, unpolares Material. Die Fraktionen 17-19 (1,790 g) gaben nach Umkristallisieren aus Acetonitril/Methylenchlorid 1,675 g (34,6% bezogen auf Totalmenge **A**) Chlormethoxy-Verbindung **11**

vom Smp. 245–247° (Zers.) und Rf 0,47. - UV.: 252 (15650). - IR. (CH₂Cl₂): 1760 (C=O, 5-Ring), 1660 (C=O, Amid), 1490, 1370, 1330, 1230, 1190, 1120, 1070, 830. - NMR. (100 MHz, CDCl₃): 2,88 und 3,06 (2 s, 6 H, (CH₃)₂N); 3,35 (s, 3 H, CH₃O); 6,42 (s, 1 H, H-C(12)); 6,60 (s, 1 H, H-C(9)); 6,70–7,00 (feinstrukt., 3 H, 3 H von C₆H₄F); 7,17 (m, 1 H, 1 H von C₆H₄F); 7,59 (d, J=2, 2 H, H-C(3), -C(4)); 8,10 (m, 1 H, H-C(1)). - ¹³C-NMR.: vgl. *Tabelle 1*. - MS. (180°): 505 (M⁺), 490 (M⁺ - CH₃), 474 (M⁺ - OCH₃), 473 (474 - H), 416 (473 - CH₃NCO), 402 (473 - CH₃N=CH₂ - CO), 382 (474 - CO - ClCHO), 257, 223, 72.

C ₂₂ H ₁₈ Cl ₂ FN ₅ O ₄	Ber. C 52,19	H 3,58	Cl 14,00	F 3,75	N 13,83%
(506,3)	Gef. „ 52,2	„ 3,7	„ 14,0	„ 3,7	„ 14,2 %

Die Fraktion 20 (326 mg) bestand gemäss DC. aus einem Gemisch von **11** und **12** im Verhältnis von ca. 2:3 (entsprechend ca. 2% **11** und ca. 3% **12**). Die Fraktionen 21–27 (1,03 g) gaben nach Umkristallisieren aus Methanol/Methylenchlorid 0,74 g (25,4% bezogen auf Totalmenge A) Dimethoxy-Verbindung **12** vom Smp. 259–261° und Rf 0,42. - UV.: 252 (15600). - IR. (CH₂Cl₂): 1760 (C=O, 5-Ring), 1670 (C=O, Amid), 1500, 1390, 1230, 1180, 1120, 1080, 1065, 1010, 830. - NMR. (100 MHz, CDCl₃): 2,85 und 3,07 (2 s, 6 H, (CH₃)₂N); 3,27 (s, 3 H, CH₃O-C(9) oder -C(12)); 3,34 (s, 3 H, CH₃O-C(12) oder -C(9)); 5,42 (s, 1 H, H-C(12)); 6,56 (s, 1 H, H-C(9)); 6,70–7,00 (feinstrukt., 3 H, 3 H von C₆H₄F); 7,15 (m, 1H, 1H von C₆H₄F); 7,59 (d, J=2, 2 H, H-C(3), -C(4)); 8,17 (m, 1H, H-C(1)). - ¹³C-NMR.: vgl. *Tabelle 1*. - MS. (165°): 501 (M⁺), 486 (M⁺ - CH₃), 469 (M⁺ - CH₃OH), 412 (469 - CHO - C=O), 406 (M⁺ - Fluorphenyl), 398 (469 - CH₃N=CH₂ - CO), 382 (412 - CH₂O), 324 (382 - CONHCH₃), 310 (382 - CON(CH₃)₂), 257, 132, 123, 72. - Röntgenanalyse: vgl. Anhang.

C ₂₃ H ₂₁ ClFN ₅ O ₅	Ber. C 55,04	H 4,22	Cl 7,06%	N 13,95
(501,9)	Gef. „ 54,9	„ 4,3	„ 7,1 %	„ 14,0

Die zur Trockne eingedampfte Mutterlauge von **A** wurde in Methylenchlorid und Wasser aufgenommen. Die organische Phase gab nach Waschen mit Kaliumhydrogencarbonatlösung und ges. NaCl-Lösung, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen i.RV. 9,50 g amorphes Rückstand **B**. 3,00 g (31,6% der Totalmenge) **B** wurden an Kieselgel mit Toluol/2-Propanol 9:1 (Fraktionen von 200 ml) chromatographiert. Dafür wurde die Säule verwendet, mit welcher **A** getrennt worden war, denn dabei waren die organischen Substanzen quantitativ aus der Säule eluiert worden. Die Fraktionen 1–11 ergaben amorphes, unpolares Material. Die Fraktionen 12 und 13 (190 mg, ca. 2%) bestanden gemäss DC. aus einheitlicher Chlormethoxy-Verbindung **11**. Die Fraktionen 14–16 (518 mg) zeigten im DC. als Hauptkomponente die Dimethoxy-Verbindung **12** (ca. 5%). Die Fraktionen 17–28 (250 mg) bestanden aus nicht näher untersuchten Gemischen. Die Fraktionen 29–46 (1,85 g) gaben nach Umkristallisieren aus 2-Propanol 1,69 g (24% bzgl. Totalmenge **B**) Diazepin **6a** vom Smp. 180–182°, im IR.-Spektrum identisch mit dem oben beschriebenen **6a**.

Dimethoxy-Verbindung 12 aus der Chlormethoxy-Verbindung 11. Die Lösung von 223 mg (0,44 mmol) **11** in 35 ml Methylenchlorid/Methanol 2:5 wurde durch Destillation vom Methylenchlorid befreit und bei 50° mit einer Lösung von 35 mg (1,52 mmol) Natrium in 3 ml Methanol vereinigt. Hierauf wurde noch 2 Std. bei 50° gerührt, wonach das Gemisch neutral reagierte. Es wurde auf 3 ml eingeeengt und nach gutem Kühlen mit **12** angeimpft. Das Rohprodukt (155 mg) wurde nach 18 Std. abfiltriert und noch einmal aus Methanol umkristallisiert: 122 mg (55,5%) **12** vom Smp. 258–260°, im IR.-Spektrum identisch mit chromatographisch abgetrenntem **12**.

Epimerisierung von 11 und Umwandlung in 12 und 14. Eine Lösung von 620 mg (1,22 mmol) **11** in 100 ml trockenem Chloroform (durch Aluminiumoxid filtriert) wurde mit der Lösung von 837 mg (3,02 mmol) Tetrabutylammoniumchlorid in 15 ml Chloroform (hergestellt aus ges. NaCl-Lösung und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat durch Extraktion mit Chloroform und Trocknen der organischen Phase mit Calciumchlorid) versetzt und 20 Min. unter Rückfluss gekocht. Neben dem Reaktand (Rf 0,47) war nun im DC. (Toluol/2-Propanol 85:15) ein zweiter Fleck (Rf 0,44) von gleicher Grösse zu erkennen. Das Gemisch wurde i.RV. zur Trockne eingedampft und der resultierende Schaum sofort mit einer Lösung von 85 mg (3,7 mmol) Natrium in 150 ml abs. Methanol versetzt. Da bei 40° die Lösung noch nicht klar war, wurden 30 ml Methylenchlorid zugegeben. Die jetzt klare Lösung wurde dann unter Abdestillieren des Methylenchlorids so lange erwärmt (90 Min.), bis die Siedetemp. 62° erreichte. Dann wurde abgekühlt und durch Zugabe von wenig 1N Salzsäure auf pH 6 gebracht. Nach Einengen i.RV. auf 50 ml wurde mit Wasser versetzt und 3mal mit Essigester extrahiert. Die Extrakte gaben nach Waschen mit Wasser und ges. NaCl-Lösung, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen 680 mg festen Rückstand, der im DC. neben Startfleck hauptsächlich zwei Flecke mit

Rf 0,43 und 0,40 (Toluol/2-Propanol 85:15) zeigte. Die Lösung dieses Gemisches in 40 ml Methylchlorid wurde unter Kühlung mit 14 g Kieselgel versetzt und i.R.V. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde i.V. vollständig vom Methylchlorid befreit, mit dem Gemisch Toluol/2-Propanol 95:5 angeschlämmt, auf eine Säule von 470 g Kieselgel gebracht und mit dem gleichen Gemisch chromatographiert (Fraktionen von 100 ml). Die Fraktionen 1-25 (60 mg) bestanden aus verschiedenen unpolaren Nebenprodukten (nicht näher untersucht). Die Fraktionen 26-30 (294 mg) gaben nach Umkristallisieren aus Methanol/Methylchlorid 273 mg (44,5%) **12** vom Smp. 259-261°. Die Fraktion 31 (22 mg) bestand aus einem Gemisch von **12** und **14** (verworfen). Die Fraktionen 32-42 (205 mg) gaben nach Umkristallisieren aus Hexan/Methylchlorid 168 mg (27,5%) isomere Dimethoxy-Verbindung **14** vom Smp. 204-206° und Rf 0,40. - UV.: 252 (16500). - IR' (CH₂Cl₂): 1770 (C=O, 5-Ring), 1670 (C=O, Amid), 1500, 1380, 1355, 1330, 1240, 1130, 1085, 1020, 832. - NMR. (100 MHz, CDCl₃): 2,79 und 3,05 (2 s, 6 H, (CH₃)₂N); 3,34 (s, 3 H, CH₃O-C(9)); 3,70 (s, 3 H, CH₃O-C(12)); 5,40 (s, 1 H, H-C(12)); 6,42 (s, 1 H, H-C(9)); 6,50-7,05 (feinstrukt., 3 H, 3 H von C₆H₄F); 7,20 (m, 1 H, 1 H von C₆H₄F); 7,65 (m, 2 H, H-C(3), -C(4)); 8,10 (d, J=2, 1 H, H-C(1)). - ¹³C-NMR.: vgl. *Tabelle 1*. - MS. (150°): 501 (M⁺), 486 (M⁺ - CH₃), 469 (M⁺ - CH₃OH), 412 (469 - CHO - C=O), 406 (M⁺ - Fluorphenyl), 398 (469 - CH₃N=CH₂ - CO), 382 (412 - CH₂O), 324 (382 - CONHCH₃), 310 (382 - CON(CH₃)₂), 257, 123, 72.

C ₂₃ H ₂₁ ClFN ₅ O ₅ (501,9)	Ber. C 55,04 Gef. „ 55,2	H 4,22 „ 4,2	Cl 7,06 „ 6,7	N 13,95 % „ 13,6 %
---	-----------------------------	-----------------	------------------	-----------------------

10a aus der Dimethoxy-Verbindung **12**. Zur Lösung von 230 mg (10 mmol) Natrium in 5,0 ml abs. Methanol wurden bei 40° in einer Portion 510 mg (1 mmol) **12** gegeben. Nach 3 Std. Rühren der Suspension und Kochen zeigte das DC. neben viel polarem Material (Startfleck) vollständige Umsetzung zu viel **10a** und nur einer Spur **10b**. Das Gemisch wurde mit Eiswasser und Methylchlorid geschüttelt, wobei das Natriumsalz des polaren Nebenprodukts (die **10a** entsprechende Carbonsäure (R = COOH)) ungelöst blieb und durch Filtration abgetrennt wurde. Die Methylchloridphase gab nach Waschen mit Wasser und ges. NaCl-Lösung, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen 164 mg neutralen Rückstand, aus dem nach Abtrennung einer kleinen Menge **10b** durch präp. DC. und Umkristallisieren aus Methylchlorid/Hexan 140 mg (34%) **10a** erhalten wurden, nach Smp., DC. und IR-Spektrum identisch mit **10a** aus **7a**.

Unter analogen, aber etwas milderer Bedingungen, lieferte die epimere Dimethoxy-Verbindung **14** als Hauptprodukt das gleiche Methoxydiazepin **10a**.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Meguro & Y. Kuwada, *Tetrahedron Letters* 1970, 1901; J.B. Hester, D.J. Duchamp & C.G. Chidester, *Tetrahedron Letters* 1971, 1609; J.B. Hester, A.D. Rudzik & B.V. Kandari, *J. Med. Chemistry* 14, 1078 (1971); K. Meguro & Y. Kuwada, *Heterocycles* 2, 335 (1974); L.O. Randall, W. Schallek, L.H. Sternbach & R.Y. Ning, in 'Psychopharmacological Agents', Vol. 3, Ed. M. Gordon, Academic Press, New York 1974, Kapitel 6; D.L. Coffen, R. Ian Fryer, D.A. Katonak & F. Wong, *J. org. Chemistry* 40, 894 (1975).
- [2] A.R. Gagneux, R. Heckendorn & R. Meier, *Chem. Abstr.* 78 P124642r, P124646v (1973); *ibid.* 79 P126535c (1973).
- [3] M. Regitz & B. Eistert, *Chem. Ber.* 96, 3120 (1963).
- [4] R.R. Philips, *Organic Reactions* 10, 143ff (1959).
- [5] L.H. Sternbach, R. Ian Fryer, W. Mettlesics, G. Sach & A. Stempel, *J. org. Chemistry* 27, 3781 (1962); Österreichische Patentschrift Nr. 275502 (1969).
- [6] A.K. Bose, *J. Indian chem. Soc.* 31, 108 (1954).
- [7] H.-J. Gais & K. Hafner, *Heterocycles* 4, 1928 (1976).
- [8] Vgl. 'The Aldrich Library of NMR Spectra', II, 126B (1974).
- [9] Vgl. A. Barco, G. De Giuli & G.P. Pollini, *Synthesis* 4, 627 (1972).
- [10] G.R. Duncan, *J. Chromatogr.* 8, 37 (1962).
- [11] N.S. Bhacca & D.H. Williams, 'Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry', Holden-Day, Inc., San Francisco (1964).
- [12] R.Y. Ning, W.Y. Cheng & L.H. Sternbach, *J. org. Chemistry* 36, 1064 (1971); M. Ogata, H. Matsu-moto & K. Hirose, *J. med. Chemistry* 20, 777 (1977).