

1,5-Benzodiazepine, 1. Mitt.: Racemate und Enantiomere von 3,3-Dialkyl-1,5-benzodiazepin-2,4-dionen: Synthese, Konfiguration und enantiomere Reinheit

Joachim Knabe^{+) *} und Susanne Bender^{**) *}

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, Postfach 1150, D-66041 Saarbrücken

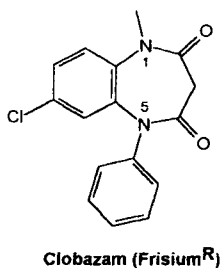
Eingegangen am 18. März 1993

1,5-Benzodiazepines, I: Racemates and Enantiomers of 3,3-Dialkyl-1,5-benzodiazepine-2,4-diones: Synthesis, Configuration, and Enantiomeric Purity

Die Synthesen der rac. und der enantiomeren 3,3-Dialkyl-1,5-benzodiazepin-2,4-dione **1-3** erfolgten auf dem in Schema 5 dargestellten Weg, ausgehend von 4- bzw. 5-Chlor-2-nitro-*N*-methylanilin (**10/11**) und den rac. und den enantiomeren Dialkylcyanoessigsäurechloriden **6a** und **6b**. Die Enantiomere der Ethyl-methylcyanoessigsäure (**5a**) sind bekannt. Von der Butyl-methylcyanoessigsäure (**5b**) wurde mit Codein als Spaltbase das (*S*)-(-)-Enantiomer gewonnen. Beim Ringschluß von **14/15** fielen die Benzodiazepine **16/17**, als Hauptprodukt jedoch die Benzimidazole **18/19** an. Durch Variation der Reaktionsbedingungen konnte die Ausb. an den Benzodiazepinen **16/17** auf 62-80 % gesteigert werden. Die *N*-Phenylierung von **16/17** zu den rac. und enantiomeren 1,5-Benzodiazepinen **1-3** gelang nach einer modifizierten *Ullmann*-Reaktion in hohen Ausb. - Die synthetisierten enantiomeren Verbindungen besitzen die in Tab. 1 angegebenen absol. Konfigurationen, die enantiomere Reinheit der 1,5-Benzodiazepine **1** und **3** und aller enantiomeren Zwischenprodukte beträgt mindestens 95 %, die enantiomere Reinheit von (*R*)-(-)-**2** und der entspr. Zwischenprodukte wurde nicht bestimmt.

The syntheses of the rac. and the enantiomeric 3,3-dialkyl-1,5-benzodiazepine-2,4-diones **1-3** were performed as shown in Scheme 5, starting from 4- resp. 5-chloro-2-nitro-*N*-methylaniline (**10/11**) and the rac. or enantiomeric dialkylcyanoacetic acid chlorides **6a/6b**. The enantiomers of ethyl-methylcyanoacetic acid (**5a**) are known. From butylmethylcyanoacetic acid (**5b**) the (*S*)-(-)-enantiomer was obtained using codeine as resolving agent. By ring closure of **14/15** the benzodiazepines **16/17** were obtained, but the main products were the benzimidazoles **18/19**. The yield of **16/17** could be increased to 62-80 % when the conditions of the reaction were modified. The *N*-phenylation of **16/17** according to a modified *Ullmann* reaction gave the rac. and the enantiomeric 1,5-benzodiazepines **1-3** in high yields. - The absol. configurations of the new enantiomeric compounds are compiled in Tab. 1. The enantiomeric purities (*e/e*) of the 1,5-benzodiazepines **1** and **3** and of all intermediates are > 95 %. The enantiomeric purities of (*R*)-(-)-**2** and the corresponding intermediates were not determined.

Seit der Entdeckung der 1,4-Benzodiazepine durch *Sternbach*¹⁾ hat weltweit eine rege Bearbeitung dieser Verbindungsklasse eingesetzt, und zahlreiche Vertreter dieser Arzneistoffgruppe wurden in die Therapie eingeführt. Von den strukturverwandten 1,5-Benzodiazepinen wird bisher nur ein Vertreter, das Clobazam (Frisium[®]) (Schema 1), arzneilich verwendet. Clobazam ist achiral. Auch zahlreiche chirale 1,5-Benzodiazepine wurden synthetisiert, allerdings nur als Racemate²⁾. Demzufolge liegen bisher keine Untersuchungen über enantioselektive Wirkungsunterschiede von chiralen 1,5-Benzodiazepinen vor.



Schema 1

Aus diesem Grunde sollten die Racemate und die Enantiomere einiger chiraler 3,3-dialkylierter 1,5-Benzodiazepine hergestellt werden mit dem Ziel, sie im Tierversuch auf

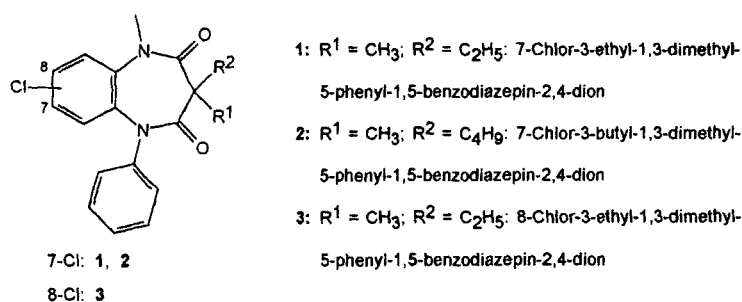
enantioselektive Wirkungsunterschiede zu prüfen. Hierfür sollten die Racemate und die Enantiomere der 1,5-Benzodiazepine **1-3** (Schema 2) synthetisiert werden.

Vorversuche

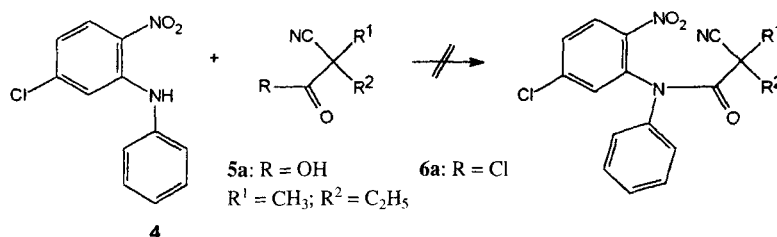
Da eine klassische Racematspaltung der Benzodiazepine **1-3** wegen fehlender reaktiver Gruppen nicht möglich ist, sollte die Synthese der Enantiomere dieser Benzodiazepine durch Einsatz eines optisch aktiven Synthons erfolgen, das in unserem Arbeitskreis schon öfter verwendet wurde, z.B. bei der Synthese der Enantiomere von Barbitursäuren³⁾⁴⁾: einer Dialkylcyanoessigsäure **5** bzw. ihres Chlorids. Die einzelnen Syntheseschritte wurden zunächst unter Verwendung der Racemate erprobt und dann auf die Synthese der Enantiomere übertragen. - Versuche, die Synthese der 3,3-Dialkylbenzodiazepine **1-3** analog der des Clobazams auszuführen, scheiterten, weil die *N*-Acylierung von 5-Chlor-2-nitrodiphenylamin (**4**) mit Ethylmethylcyanoessigsäurechlorid (**6a**) nicht gelang. Als Ursache kann die durch den +I-Effekt der beiden Alkylsubstituenten von **6a** gegenüber der unsubstituierten Verbindung herabgesetzte Reaktivität angesehen werden (Schema 3).

^{**)} Aus der Dissertation S. Bender, Saarbrücken 1992.

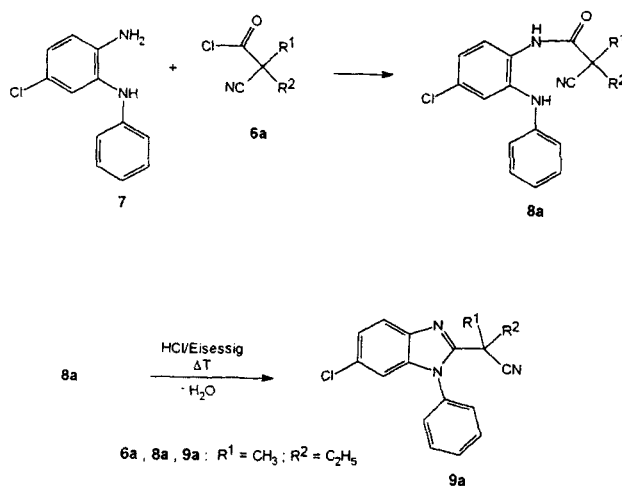
⁺⁾ Herrn Professor Dr. Felix Zymalkowski zum 80. Geburtstag gewidmet.



Schema 2



Schema 3



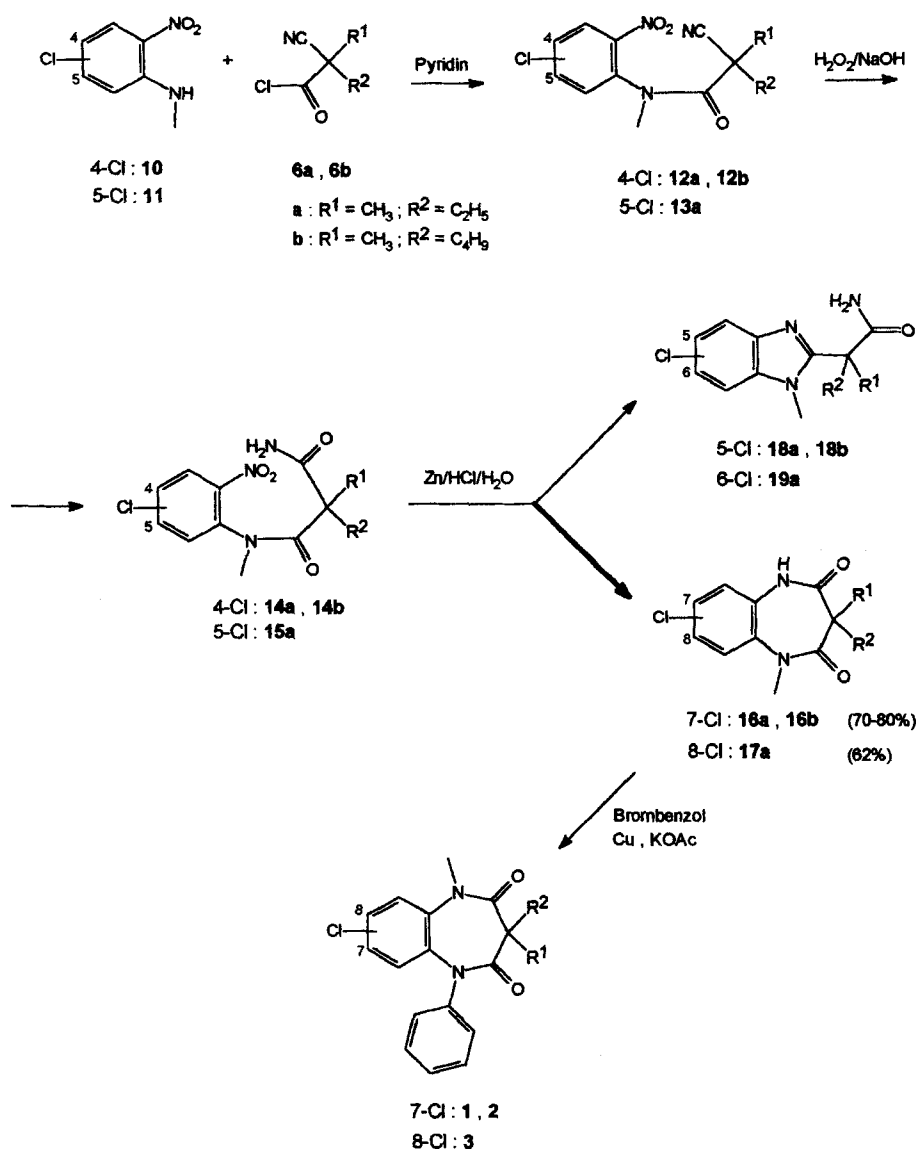
Schema 4

Erfolgreich verlief dagegen die Acylierung der prim. Aminogruppe des 2-Amino-5-chlordiphenylamins (**7**) mit Ethylmethylcyanessigsäurechlorid (**6a**) zum Amid **8a**. Bei Erhitzen von **8a** in HCl/Eisessig oder in einer Mischung aus gleichen Vol. Ethanol und 20 proz. HCl erfolgte eine quantitative Zyklisierung (Schema 4), es hatte sich jedoch nicht das gewünschte 1,5-Benzodiazepin sondern das Benzimidazolderivat **9a** gebildet.

Synthese der 1,5-Benzodiazepine 1-3

Nach Scheitern der o.a. Syntheseveruche wurde ein neues Synthesekonzept für die rac. und die enantiomeren dialkylierten 1,5-Benzodiazepine **1-3** entwickelt, das von 4-

bzw. 5-Chlor-2-nitro-*N*-methylanilin⁵⁻⁸⁾ ausgeht und die Einführung des Phenylrestes als letzten Syntheseschritt vorsieht (Schema 5). Die Synthese beginnt mit der Acylierung der sek. Aminogruppe der Methylaniline **10** und **11** mit den rac. und den enantiomeren Cyanessigsäurechloriden **6a** und **6b**. Die Enantiomere der Ethylmethylcyanessigsäure (**5a**) wurden schon früher in unserem Arbeitskreis gewonnen⁹⁾, die Enantiomere der Butyl-methylcyanessigsäure (**5b**) waren bisher nicht bekannt. (-)-**5b** wurde aus wäßriger Lösung mit Codein als Spaltbase erhalten. Die 4- bzw. 5-Chlor-2-nitro-*N*-methylaniline **10** und **11** wurden mit dem rac. und den enantiomeren Säurechloriden **6a**, **10** auch mit rac. und (-)-**6b** in Pyridin in 70-90proz. Ausb. zu den Amiden **12a**, (+)-**12a**, (-)-**12a**; (+)-**12b**; **13a**, (+)-**13a** und



Schema 5: Synthese der racemischen und der enantiomeren Benzodiazepine 1, 2 und 3 (R¹ = CH₃, 1 und 3; R² = C₂H₅, 2; R² = C₄H₉).

(-)-13a acyliert. Dabei trat Umkehr des Drehsinns der Enantiomere ein. Partielle Hydrolyse der Nitrilgruppe von 12a, 12b und 13a lieferte die Malonsäurediamide 14a, (+)-14a, (-)-14a; 14b, (+)-14b; 15a, (+)-15a und (-)-15a in Ausb. von etwa 85 %. Hierbei blieb die Drehrichtung der Enantiomere erhalten, die Drehbeträge stiegen beim Übergang zu den Malonsäurediamiden stark an. Bei der anschließenden Reduktion der Nitrogruppe von rac. 15a mit Zn/HCl in Ethanol zur prim. aromatischen Aminogruppe nach den von Rossi, Pirola und Maggi¹⁰⁾ angegebenen Bedingungen erfolgte gleichzeitig Ringschluß zu rac. 17a, als Hauptprodukt wurde jedoch das rac. Benzimidazolderivat 19a erhalten. Durch Variation der Reaktionsbedingungen konnten die Produktverhältnisse umgekehrt werden. Am günstigsten verlief die Reaktion in 16proz. wäßriger

HCl. Dabei wurden die 1,5-Benzodiazepin-2,4-dione 16a, (+)-16a, (-)-16a, 16b und (-)-16b in 70-80 proz. Ausb. erhalten, in 62proz. Ausb. 17a, (+)-17a und (-)-17a. Bei der Umsetzung der enantiomeren Malonsäurediamide 14 zu den 7-Chlorbenzodiazepinen 16 trat Inversion der Drehrichtung ein, bei der Umsetzung der 15a-Enantiomere zu den enantiomeren 8-Chlorbenzodiazepinen 17a blieb die Drehrichtung erhalten, in allen Fällen nahm der Drehbetrag deutlich ab.

Die N-Phenylierung der Racemate und der Enantiomere von 16a, 16b und 17a zu den 7- bzw. 8-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,5-benzodiazepin-2,4-dionen 1, 2 und 3 gelang in hohen Ausb. unter den Bedingungen einer von Weber, Bauer und Hauptmann¹¹⁾ beschriebenen Modifikation der Ullmann-Reaktion¹²⁾. Dabei blieb bei den Enantiomeren der

Tab. 1: Spezifische Drehungen und absolute Konfigurationen der enantiomeren Verbindungen

Verbindung	$[\alpha]_D^{20}$ (EtOH)	absolute Konfig.	Verbindung	$[\alpha]_D^{20}$ (EtOH)	absolute Konfig.
(-) 5a	- 5,47	S ¹³⁾	(+) 5a	+ 5,63	R
(-) 6a	- 5,49*	S	(+) 6a	+ 5,51*	R
(+) 12a	+35,3	S	(-) 12a	-35,2	R
(+) 14a	+111,5	S	(-) 14a	-113,8	R
(-) 16a	-22,8	S	(+) 16a	+21,5	R
(-) 1	-138,5	R	(+) 1	+138,1	S
(+) 18a	+ 9,57	R	(-) 18a	- 9,81	S
(-) 5b	- 4,0	S			
(-) 6b	- 5,92*	S			
(+) 12b	+ 6,3	S			
(+) 14b	+57,3	S			
(-) 16b	- 0,53	S			
(-) 2	-15,5	R			
(+) 18b	+ 8,3	R			
(+) 13a	+30,3	S	(-) 13a	-29,2	R
(+) 15a	+117,4	S	(-) 15a	-116,3	R
(+) 17a	+20,2	S	(-) 17a	-20,1	R
(-) 3	-155,4	R	(+) 3	+154,0	S
(+) 19a	+ 1,16	R	(-) 19a	- 0,62	S

* gemessen in Benzol

7-Chlorbenzodiazepine **1** und **2** die Drehrichtung der Ausgangsverbindungen **16a** und **16b** erhalten, beim 8-Chlorbenzodiazepin **3** erfolgte Umkehrung des Drehsinns, die Drehbeträge stiegen jeweils deutlich an. Die spezifischen Drehungen und die absol. Konfigurationen der dargestellten enantiomeren Verbindungen sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Absolute Konfiguration und enantiomere Reinheit

Die absol. Konfigurationen der Enantiomere der Benzodiazepine **1** und **3** und aller enantiomeren Zwischenprodukte lassen sich aus der Konfiguration der Enantiomere der Ethyl-methylcyanessigsäure (**5a**) ableiten, die von Knabe und Plisch¹³⁾ bestimmt wurde. (-)-**5a** besitzt S-Konfiguration. Hieraus ergeben sich für die Enantiomere der Benzodiazepine **1** und **3** und die enantiomeren Zwischenprodukte die in Tab. 1 angegebenen absol. Konfigurationen. Die absol. Konfiguration des 3-Butyl-3-methyl-1,5-benzodiazepins (**2**) wurde mit Hilfe des *Freudenbergschen* Verschiebungssatzes¹⁴⁾ (Abb. 1) und durch Vergleich der CD-Spektren der Benzodiazepine **1** und **2** bestimmt (Abb. 2). Das in Ethanol linksdrehende Enantiomer des Benzodiazepins **2** besitzt wie (-)-**1** R-Konfiguration. Die absol. Konfigurationen der 2-Enantiomere und aller enantiomeren Zwischenprodukte sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Für (S)-(-)-Ethyl-methylcyanessigsäure [(S)-(-)-**5a**] mit $[\alpha]_D^{20} = -5.45^\circ$ in Ethanol haben Knabe und Brill¹⁵⁾ eine enantiomere Reinheit von > 95 % gefunden. Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen **5a**-Enantiomere ($[\alpha]_D^{20} = -5.47^\circ$ bzw. $+5.63^\circ$ in Ethanol) besitzen demnach ebenfalls

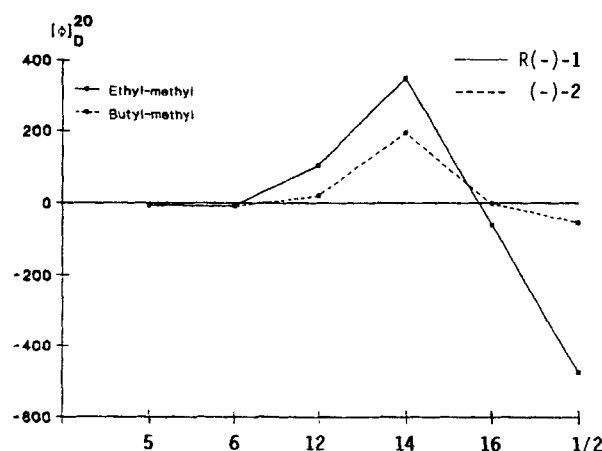


Abb. 1: Änderung der molaren Drehwerte in Ethanol beim Übergang von den (-)-Cyanessigsäuren **5** zu den Cyanessigsäurechloriden **6**, den Amidinen **12**, den Malonsäurediamiden **14** und den Benzodiazepinen **16** sowie **1** und **2**.

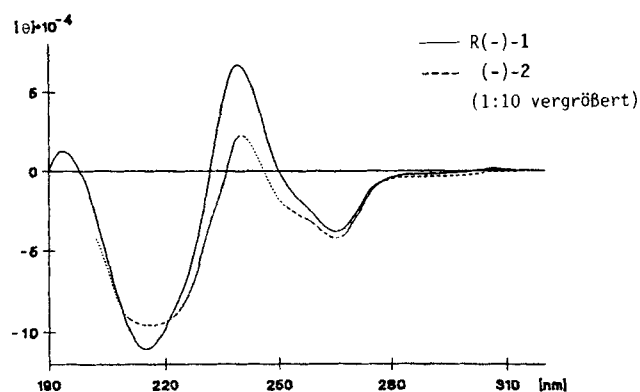


Abb. 2: CD-Spektren der Benzodiazepine R(-)-**1** und (-)-**2** in Ethanol.

eine enantiomere Reinheit von > 95 %. Da alle Syntheseschritte ohne Bruch einer Bindung am quartären Chiralitätszentrum erfolgten, besitzen alle aus den **5a**-Enantiomeren erhaltenen Folgeprodukte die gleiche enantiomere Reinheit wie das Ausgangsprodukt: > 95 %.

Die enantiomere Reinheit des (R)-(-)-3-Butyl-3-methylbenzodiazepins (R)-(-)-**2** wurde nicht bestimmt. - Die Enantiomere der Benzodiazepine **1** und **3** zeigen im Tierversuch diametral entgegengesetzte zentralnervöse Wirkungen. Über die Ergebnisse der Prüfung wird in der 2. Mitt. berichtet.

S.B. dankt der Universität des Saarlandes für die Förderung dieser Arbeit durch ein Grundstipendium nach dem Landesgraduiertenförderungsgesetz.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Elementaranalysen: Heraeus Elementaranalysator CHN-Rapid, Fachr. Physikalische Chemie. - ¹H-NMR: AW 80 Bruker, TMS int. Stand. - IR: Perkin-Elmer 398. - UV: Spectrophotometer Lambda 5, Perkin-Elmer. -

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop Thermopan. - Spezifische Drehung: Polarimeter 241, Perkin-Elmer. - CD-Spektren: Automatic Recording Jasco J-20, Japan Spectroscopic Co.

(S)-(-)-Butyl-methylcyanessigsäure (S)-(-)-(5b)

49.5 g (0.32 mol) rac. Butyl-methylcyanessigsäure (**5b**) wurden mit 101.2 g (0.32 mol) Codein durch Erwärmen auf 60°C in 372 ml H₂O gelöst. Nach mehrtägigem Stehen bei +4°C wurde das Diastereomerensalz abgesaugt und dreimal aus H₂O umkristallisiert. Schmp. 165°C (Zers.). Es wurde mit 20proz. H₃PO₄ zerlegt und die Säure mit Ether extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde der Ether abgezogen und die rohe Säure durch Vak.-Dest. gereinigt. Ausb. 5.3 g (34 mmol) (S)-(-)-**5b** (21 %), $[\alpha]_D^{20} = -4.03^\circ$ (c = 4.21; Ethanol), Sdp._{0.08}: 88°C.

N-[2-Anilino-4-chlorphenyl]-ethyl-methyl-cyanessigsäureamid (8a)

Zu einer Mischung von 3.0 g (13.7 mmol) 2-Amino-5-chlordiphenylamin (**7**) und 1.8 g (13.7 mmol) wasserfreiem K₂CO₃ in 50 ml absol. Benzol wurde eine Lösung von 2 g (13.7 mmol) Ethylmethylcyanessigsäurechlorid (**6a**) in 15 ml absol. Benzol getropft und bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle: CH₂Cl₂) unter Rückfluß erhitzt. Aus dem erkalteten Reaktionsgemisch wurde K₂CO₃ abgesaugt und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Ausb. 4.2 g (12.8 mmol) **8a** (93 %), Schmp. 96-98°C (70proz. Ethanol). - IR (KBr): 3310 (NH); 2980, 2940, 2880 (CH); 2240 (CN); 1685 (CO) cm⁻¹. - ¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 8.32 (s; 1H, NH); 7.8 (d; J = 8.1 Hz, 1H arom.); 7.38-6.65 (m; 7H arom.); 5.55 (s, br.; 1H, NH); 2.15-1.6 (m; 2H, CH₂); 1.5 (s; 3H, CH₃); 0.97 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₃); - C₁₈H₁₈ClN₃O (327.8) Ber. C 66.0 H 5.53 N 12.8 Gef. C 65.6 H 5.42 N 12.7.

6-Chlor-2-(1-cyano-1-methyl-propyl)-1-phenyl-1H-benzimidazol (9a)

1.0 g (3.1 mmol) des Cyanessigsäureamids **8a** wurden in 3 ml konz. HCl und 12 ml Eisessig gelöst und 3 h auf 110°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit 100 ml Wasser verdünnt und das Benzimidazol **9a** mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase wurde mit NaHCO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde der Ether i. Vak. entfernt und der kristalline Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 0.85 g (2.7 mmol) **9a** (90%), Schmp. 126°C (Ethanol). - IR (KBr): 3050, 2960, 2930, 2860 (CH); 2230 (CN) cm⁻¹. - ¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 7.82-7.16 (m; 7H arom.); 6.88 (d; J = 2.7 Hz, 1H arom.); 2.32-1.86 (m; 2H, CH₂); 1.8 (s; 3H, CH₃); 1.02 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₃). C₁₈H₁₆ClN₃ (309.8) Ber. C 69.8 H 5.21 N 13.6, Gef. C 69.7 H 5.13 N 13.7.

Racemate und Enantiomere der N-[4-Chlor-2-nitrophenyl]-N-methylcyanessigsäureamide 12a, 12b und des N-[5-Chlor-2-nitrophenyl]-N-methylcyanessigsäureamids 13a

Allgemeine Vorschrift

50 mmol 4-Chlor-2-nitro-N-methylanilin (**10**) bzw. 5-Chlor-2-nitro-N-methylanilin (**11**) wurden mit 60 mmol des Cyanessigsäurechlorids **6** versetzt und anschl. 120 mmol absol. Pyridin zugegeben. Das Gemisch wurde 2 h auf 100°C erhitzt, dann die Temp. auf 120°C erhöht und so lange bei dieser Temp. gerührt (6-8 h), bis die Reaktion abgeschlossen war (DC-Kontrolle: CH₂Cl₂). Das abgekühlte schwarz gefärbte Reaktionsgemisch wurde zur Überführung von Pyridin in Pyridinium-HCl mit 100 ml M HCl 15 min gerührt und anschl. 4mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit Wasser neutral gewaschen, nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde der Ether i. Vak. abgezogen und der schwarze, harzige Rückstand sc gereinigt. 2 Säulen 60 x 6 cm; Kieselgel 70-230 mesh (Merck), CH₂Cl₂. Die substanzhaltigen Fraktionen wurden i. Vak. zur Trockne eingeengt. Mit Ausnahme von rac. und (S)-(+)-**12b**, die als Öle

anfielen, wurden alle Cyanessigsäureamide als hellgelbe, kristalline Substanzen isoliert.

N-[4-Chlor-2-nitro-phenyl]-N-methyl-ethyl-methyl-cyanessigsäureamid (12a)

Aus 10.7 g (57.2 mmol) **10** und 10.0 g (68.7 mmol) **6a** in 10.9 g (137.4 mmol) Pyridin wurden 13.1 g (44.3 mmol) **12a** (77%) erhalten, Schmp. 67-70°C (Ethanol). - IR (KBr): 3080, 3040, 2980, 2940, 2880 (CH); 2230 (CN); 1670 (CO) cm⁻¹. - ¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 8.06 (d; J = 2.5 Hz, 1H arom.); 7.65 (dd; J₁ = 2.5, J₂ = 9 Hz, 1H arom.); 7.35 (d; J = 9 Hz, 1H arom.); 3.43 (s br; 3H, NCH₃); 2.34-1.66 (dq; J₁ = 7.5, J₂ = 28.5 Hz, 2H CH₂); 1.6 (s; 3H, CH₃); 1.05 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₃). - C₁₃H₁₄ClN₃O₃ (295.7) Ber. C 52.8 H 4.77 N 14.2 Gef. C 52.9 H 4.84 N 14.1.

(R)-(-)-12a

Aus 27.4 g (146.8 mmol) **10**, 25.7 g (176.5 mmol) (R)-(+)-**6a** in 27.9 g (352.7 mmol) Pyridin wurden 40.6 g (137.3 mmol) (R)-(-)-**12a** (94%) erhalten. Schmp. 88-91°C (Ethanol), $[\alpha]_D^{20} = -35.2^\circ$ (c = 2.58; Ethanol). - IR (KBr) und ¹H-NMR (CDCl₃): identisch mit rac. **12a**. - C₁₃H₁₄ClN₃O₃ (295.7) Ber. C 52.8 H 4.77 N 14.2 Gef. C 53.1 H 4.58 N 13.8.

(S)-(+)-12a

Aus 20.2 g (108.3 mmol) **10**, 18.9 g (129.8 mmol) (S)-(-)-**6a** in 20.6 g (260.1 mmol) Pyridin wurden 28.6 g (96.7 mmol) (S)-(+)-**12a** (89%) erhalten. Schmp. 89-92°C (Ethanol), $[\alpha]_D^{20} = +35.3^\circ$ (c = 2.47; Ethanol). - IR (KBr) und ¹H-NMR (CDCl₃): identisch mit rac. **12a**. - C₁₃H₁₄ClN₃O₃ (295.7) Ber. C 52.8 H 4.77 N 14.2 Gef. C 53.0 H 4.62 N 13.9.

N-[4-Chlor-2-nitro-phenyl]-N-methyl-butyl-methyl-cyanessigsäureamid (12b)

Aus 16.6 g (88.8 mmol) **10** und 18.5 g (106.5 mmol) **6b** in 16.8 g (213.1 mmol) Pyridin wurden 25.4 g (78.5 mmol) **12b** (88%) erhalten. - IR (Film): 3080, 2960, 2940, 2870 (CH); 2230 (CN); 1665 (CO) cm⁻¹. - ¹H-NMR: (CDCl₃) δ (ppm) = 8.07 (J = 3 Hz, 1H arom.); 7.65 (dd; J₁ = 3, J₂ = 9 Hz, 1H arom.); 7.32 (d; J = 9 Hz, 1H arom.); 3.44 (s; breit 3H NCH₃); 2.22-1.07 (m; 6H, 3 CH₂); 1.6 (s; 3H, CH₃); 1.07-0.69 (m; 3H, CH₃).

(S)-(+)-12b

Aus 4.5 g (24.1 mmol) **10** und 5.0 g (28.8 mmol) (S)-(-)-**6b** in 4.6 g (58.2 mmol) Pyridin wurden 7.6 g (23.5 mmol) (S)-(+)-**12b** (97%) erhalten. - $[\alpha]_D^{20} = +6.32^\circ$ (c = 1.48; Ethanol). IR (Film) und ¹H-NMR (CDCl₃): identisch mit rac. **12b**.

N-[5-Chlor-2-nitro-phenyl]-N-methyl-ethyl-methyl-cyanessigsäureamid (13a)

Aus 3.0 g (16.1 mmol) **11** und 2.8 g (19.3 mmol) **6a** in 3.0 g (38.6 mmol) Pyridin wurden 3.4 g (11.5 mmol) **13a** (71%) erhalten. Schmp. 75-77°C (Ethanol). - IR (KBr): 3100, 2980, 2940, 2880 (CH); 2230 (CN); 1675 (CO) cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.04 (d; J = 9 Hz, 1H arom.); 7.66-7.34 (m; 2H arom.); 3.45 (s br; 3H NCH₃); 2.37-1.68 (dq; J₁ = 7.5, J₂ = 27 Hz, 2H, CH₂); 1.6 (s; 3H, CH₃); 1.06 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH₃). - C₁₃H₁₄ClN₃O₃ (295.7) Ber. C 52.8 H 4.77 N 14.2 Gef. C 52.7 H 4.89 N 14.0.

(R)-(-)-13a

Aus 7.7 g (41.2 mmol) **11** und 7.1 g (48.8 mmol) (R)-(+)-**6a** in 7.8 g (98.9 mmol) Pyridin wurden 10.4 g (35.2 mmol) (R)-(-)-**13a** (85%) erhalten. Schmp. 79-80°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = -29.2^\circ$ (c = 2.87; Ethanol). - IR

(KBr) und $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): identisch mit rac. **13a**. - $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (295.7) Ber. C 52.8 H 4.77 N 14.2 Gef. C 52.9 H 4.66 N 14.2.

(S)-(+)-**13a**

Aus 8.7 g (46.6 mmol) **11** und 8.1 g (55.6 mmol) (S)-(-)-**6a** in 8.8 g (111.3 mmol) Pyridin wurden 12.1 g (40.9 mmol) (S)-(+)-**13a** (88%) erhalten. Schmp. 78–79°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = +30.3^\circ$ ($c = 2.84$; Ethanol). - IR (KBr) und $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): identisch mit rac. **13a**. - $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (295.7) Ber. C 52.8 H 4.77 N 14.2 Gef. C 52.8 H 4.69 N 14.2.

*Racemate und Enantiomere der N-[4-Chlor-2-nitro-phenyl]-N-methyl-malonsäurediamide **14a**, **14b** und des N-[5-Chlor-2-nitro-phenyl]-N-methyl-malonsäurediamides **15a***

Allgemeine Vorschrift

Zu einer gekühlten Lösung von 40.6 mmol der Cyanessigsäureamide **12a**, **12b** bzw. **13a** in 360 ml Methanol wurden unter Eiskühlung und Rühren 60 ml 30proz. H_2O_2 gegeben und 72 ml 0.5 N NaOH getropft. Das Gemisch wurde 30 min unter Eiskühlung gerührt, dann das Eisbad entfernt und weitere 30 min gerührt. Danach wurden weitere 12 ml 30proz. H_2O_2 und 72 ml 0.5 N NaOH zugegeben und 1 h gerührt. Nach Zugabe von weiteren 60 ml 30proz. H_2O_2 wurde bei Raumtemp. weitergerührt, bis die Reaktion abgeschlossen war (ca. 3–5 h, DC-Kontrolle). Die Malonsäurediamide fielen meist bereits während der Reaktion aus. Um die Fällung zu vervollständigen, wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, anschließend wurden die Malonsäurediamide abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde zur Gewinnung von Substanzresten bei 40°C i. Vak. eingengt und danach mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten CH_2Cl_2 -Phasen wurden mit Wasser neutral und peroxidfrei gewaschen und über CaCl_2 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

N-[4-Chlor-2-nitro-phenyl]-N-methyl-ethyl-methyl-malonsäurediamid (**14a**)

Fließmittel zur DC-Kontrolle: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$ (99.5 + 0.5 Vol.). Aus 6.0 g (20.3 mmol) **12a** wurden 5.4 g (17.2 mmol) **14a** (85%) erhalten. Schmp. 168–170°C (Ethanol). - IR (KBr): 3480, 3310, 3180 (NH); 3080, 2980, 2950, 2880 (CH); 1695, 1645 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.98 (d; $J = 2.7$ Hz, 1H arom.); 7.62 (dd; $J_1 = 2.7$, $J_2 = 9$ Hz, 1H arom.); 7.22 (d; $J = 9$ Hz, 1H arom.); 5.85 (s; breit 2H, NH_2); 3.35 (s; 3H, NCH_3); 1.9 (q; $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2); 1.4 (s; 3H, CH_3); 0.88 (t; $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3). - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (313.7) Ber. C 49.8 H 5.14 N 13.4 Gef. C 49.6 H 5.27 N 13.1.

(R)-(-)-**14a**

Aus 16.0 g (54.1 mmol) (R)-(-)-**12a** wurden 15.1 g (48.1 mmol) (R)-(-)-**14a** (89%) erhalten. Schmp. 183–184°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = -113.8^\circ$ ($c = 1.50$; Ethanol). - IR (KBr): 3480, 3270, 3210 (NH); 3090, 2980, 2950, 2890 (CH); 1705, 1675, 1645 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): identisch mit rac. **14a**. - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (313.7) Ber. C 49.8 H 5.14 N 13.4, Gef. C 49.9 H 5.11 N 13.0.

(S)-(+)-**14a**

Aus 10.0 g (33.8 mmol) (S)-(+)-**12a** wurden 9.8 g (31.2 mmol) (S)-(+)-**14a** (92%) erhalten. Schmp. 182–183°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = +111.5^\circ$ ($c = 1.50$; Ethanol). IR (KBr) und $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): identisch mit (R)-(-)-**14a**. - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (313.7) Ber. C 49.8 H 5.14 N 13.4, Gef. C 50.0 H 4.93 N 13.1.

N-[4-Chlor-2-nitro-phenyl]-N-methyl-butyl-methyl-malonsäurediamid (**14b**)

Fließmittel zur DC-Kontrolle: CH_2Cl_2 . - Aus 10.0 g (30.9 mmol) **12b** wurden 9.7 g (28.4 mmol) **14b** (92%) erhalten. Schmp. 157–160°C (Ethanol). - IR (KBr): 3400 (NH); 3090, 2970, 2940, 2870 (CH); 1670, 1640 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.96 (d; $J = 3$ Hz, 1H arom.); 7.62 (dd; $J_1 = 3$, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H arom.); 7.26 (d; $J = 8.7$ Hz, 1H arom.); 5.8 (s br; 2H, NH_2); 3.35 (s; 3H, NCH_3); 2.07–1.59 (m; 2H, CH_2); 1.56–1.03 (m; 4H, 2 CH_2); 1.42 (s; 3H, CH_3); 0.88 (t; $J = 6$ Hz, 3H, CH_3). - $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (341.8) Ber. C 52.7 H 5.90 N 12.3 Gef. C 52.8 H 6.03 N 12.4.

(S)-(+)-**14b**

Aus 6.8 g (21.0 mmol) (S)-(+)-**12b** wurden 6.3 g (18.4 mmol) (S)-(+)-**14b** (88%) erhalten. Schmp. 165–167°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = +57.3^\circ$ ($c = 1.0$; Ethanol). - IR (KBr) und $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): identisch mit rac. **14b**. - $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (341.8) Ber. C 52.7 H 5.90 N 12.3 Gef. C 52.9 H 5.82 N 12.6.

N-[5-Chlor-2-nitro-phenyl]-N-methyl-ethyl-methyl-malonsäurediamid (**15a**)

Fließmittel zur DC-Kontrolle: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$ (99 + 1 Vol.). - Aus 3.8 g (12.9 mmol) **13a** wurden 3.45 g (11.0 mmol) **15a** (86%) erhalten. Schmp. 166–168°C (Ethanol). - IR (KBr): 3380, 3190 (NH); 3110, 3080, 2990, 2940, 2880 (CH); 1690, 1675, 1640 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.96 (d; $J = 8.7$ Hz, 1H arom.); 7.42 (dd; $J_1 = 2.7$, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H arom.); 7.30 (d; $J = 2.7$ Hz, 1H arom.); 5.78 (s br; 2H, NH_2); 3.35 (s; 3H, NCH_3); 1.95 (q; $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2); 1.42 (s; 3H, CH_3); 0.91 (t; $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3). - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (313.7) Ber. C 49.8 H 5.14 N 13.4 Gef. C 49.5 H 5.22 N 13.4.

(R)-(-)-**15a**

Aus 7.8 g (26.4 mmol) (R)-(-)-**13a** wurden 7.3 g (23.3 mmol) (R)-(-)-**15a** (88%) erhalten. Schmp. 188–191°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = -116.3^\circ$ ($c = 0.51$; Ethanol), -62.5° ($c = 1.25$; CH_2Cl_2). - IR (KBr): identisch mit rac. **15a**. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.7 (s br; 2H, NH_2), sonst identisch mit rac. **15a**. - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (313.7) Ber. C 49.8 H 5.14 N 13.4 Gef. C 49.6 H 5.09 N 13.6.

(S)-(+)-**15a**

Aus 8.9 g (30.1 mmol) (S)-(+)-**13a** wurden 8.4 g (26.8 mmol) (S)-(+)-**15a** (89%) erhalten. Schmp. 190–191°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = +117.4^\circ$ ($c = 0.46$; Ethanol). - IR (KBr) und $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): identisch mit (R)-(-)-**15a**. - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (313.7) Ber. C 49.8 H 5.14 N 13.4 Gef. C 49.7 H 5.06 N 13.3.

*Racemate und Enantiomere der 3,3-disubstituierten 1,5-Benzodiazepin-2,4-dione **16a**, **16b** und **17a** und der Benzimidazole **18a**, **18b** und **19a***

Allgemeine Vorschrift

1.0 g (= a mmol) des Malonsäurediamids wurden in b ml verd. HCl (25 ml konz. HCl und 35 ml Wasser) suspendiert und ca. 1 h gerührt. Unter kräftigem Rühren wurden x g Zn-Pulver portionsweise zugegeben, so daß die Innentemp. 25–30°C betrug. Nachdem alles Zn zugesetzt war, wurde noch t h (DC-Kontrolle) bei Raumtemp. gerührt und das Reaktionsgemisch nach Ende der Reaktion mit Wasser verdünnt. Fließmittel zur DC-Kontrolle: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$ (96 + 4 Vol.).

Das während der Reaktion ausgefallene bzw. durch Zugabe von Wasser ausgefällte Benzodiazepin wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde mit Ether extrahiert, und die vereinigten Etherphasen

wurden mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde der Ether i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Zur Isolierung der Benzimidazole **18a**, **18b**, **19a** wurde das Filtrat mit 2 N NaOH alkalisiert (pH 9-10) und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit Wasser neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Ether wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert.

7-Chlor-3-ethyl-1,3-dimethyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion (16a) und 2-(1-Carbamoyl-1-methyl-propyl)-5-chlor-1-methyl-benzimidazol (18a)

Aus 3.0 g (9.6 mmol) **14a**, 3.0 g Zn-Pulver, 60 ml verd. HCl, $t = 4.5$ h, wurden 1.6 g (6.0 mmol) **16a** (63%) erhalten. Schmp. 160-165°C (Ethanol). - IR (KBr): 3210, 3090 (NH); 2980, 2890 (CH); 1675, 1645 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.36 (s; 1H, NH); 7.3-7.05 (m; 3H arom.); 3.45 (s; 3H, NCH_3); 1.46 (s; 3H, CH_3); 1.42 (q; $J = 8$ Hz, 2H, CH_2); 0.72 (t; $J = 8$ Hz, 3H, CH_3). - $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (266.7) Ber. C 58.5 H 5.67 N 10.5, Gef. C 58.5 H 5.71 N 10.4.

Daneben fielen 0.8 g (3.0 mmol) **18a** (31%) an. Schmp. 221-223°C (Ethanol). - IR (KBr): 3360, 3180 (NH); 2980, 2950, 2880 (CH); 1685 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.65 (d; $J = 2.7$ Hz, 1H arom.); 7.34-7.16 (m; 2H arom.); 5.68 (s br; 2H, NH_2); 3.7 (s; 3H, NCH_3); 2.26 (q; $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2); 1.68 (s; 3H, CH_3); 0.85 (t; $J = 7.5$ Hz, 3H CH_3). - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ (265.7) Ber. C 58.8 H 6.07 N 15.8 Gef. C 58.8 H 6.10 N 15.7.

(R)-(+)-16a und (S)-(-)-18a

Aus 3.0 g (9.6 mmol) (R)-(-)-**14a**, 2.4 g Zn-Pulver, 45 ml verd. HCl, $t = 4$ h, wurden 1.55 g (5.8 mmol) (R)-(+)-**16a** (61%) erhalten. Schmp. 130-140°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = +21.5^\circ$ ($c = 1.00$; Ethanol). IR (KBr): identisch mit rac. **16a**. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.43 (s; 1H, NH), sonst identisch mit rac. **16a**. - $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (266.7) Ber. C 58.5 H 5.67 N 10.5, Gef. C 58.6 H 5.50 N 10.5.

Daneben fielen 0.7 g (2.6 mmol) (S)-(-)-**18a** (27%) an. Schmp. 231-232°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = -9.81^\circ$ ($c = 1.01$; Ethanol). IR (KBr): 3340, 3180 (NH) cm^{-1} , sonst identisch mit rac. **18a**. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.74 (s; breit 2H, NH_2); sonst identisch mit rac. **18a**. - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ (265.7) Ber. C 58.8 H 6.07 N 15.8 Gef. C 59.0 H 5.99 N 15.4.

(S)-(-)-16a und (R)-(+)-18a

Aus 4.0 g (12.8 mmol) (S)-(+)-**14a**, 3.2 g Zn-Pulver, 60 ml verd. HCl, $t = 4$ h, wurden 2.6 g (9.8 mmol) (S)-(+)-**16a** (77%) erhalten. Schmp. 135-140°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = -22.8^\circ$ ($c = 1.04$; Ethanol). - IR (KBr) und $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): identisch mit rac. und (R)-(+)-**16a**. - $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (266.7) Ber. C 58.5 H 5.67 N 10.5 Gef. C 58.6 H 5.59 N 10.6.

Daneben fielen 0.75 g (2.8 mmol) (R)-(+)-**18a** (22%) an. Schmp. 232-233°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = +9.57^\circ$ ($c = 1.01$; Ethanol). IR (KBr): identisch mit (S)-(-)-**18a**. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = identisch mit rac. **18a**. - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ (265.7) Ber. C 58.8 H 6.07 N 15.8 Gef. C 58.9 H 6.07 N 16.0.

7-Chlor-3-butyl-1,3-dimethyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion (16b) und 2-(1-Carbamoyl-1-methyl-pentyl)-5-chlor-1-methyl-benzimidazol (18b)

Aus 2.0 g (5.9 mmol) **14b**, 4.0 g Zn-Pulver, 40 ml verd. HCl, $t = 6$ h, wurden 1.4 g (4.8 mmol) **16b** (81%) erhalten. Schmp. 164-167°C (Ethanol). - IR (KBr): 3210, 3100 (NH); 2970, 2940, 2880 (CH); 1700, 1675 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.23 (s; 1H, NH); 7.3-6.98 (m; 3H arom.); 3.43 (s; 3H, NCH_3); 1.59-0.8 (m; 6H, 3 CH_2); 1.5 (s; 3H, CH_3); 0.8-0.42 (m; 3H, CH_3). - $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (294.8) Ber. C 61.1 H 6.50 N 9.5 Gef. C 61.2 H 6.40 N 9.7.

Daneben fielen 0.3 g (1.0 mmol) **18b** (18%) an. Schmp. 213-216°C (Ethanol). - IR (KBr): 3350, 3170 (NH); 2950, 2870 (CH); 1680 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.69 (s; 1H arom.); 7.24 (d; $J = 3.3$ Hz, 2H arom.); 5.56 (s br; 2H, NH_2); 3.72 (s; 3H, NCH_3); 2.4-2.0 (m; 2H, CH_2); 1.73 (s; 3H, CH_3); 1.52-1.04 (m; 4H, 2 CH_2); 1.03-0.68 (m; 3H, CH_3). - $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$ (293.8) Ber. C 61.3 H 6.86 N 14.3, Gef. C 60.5 H 6.85 N 14.3.

(S)-(-)-16b und (R)-(+)-18b

Aus 2.5 g (7.3 mmol) (S)-(+)-**14b**, 9.2 g Zn-Pulver, 150 ml verd. HCl, $t = 15$ h, wurden 1.7 g (5.8 mmol) (S)-(-)-**16b** (79%) erhalten. Schmp. 163-168°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = -0.53^\circ$ ($c = 0.56$; Ethanol). - IR (KBr): identisch mit rac. **16b**. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.0 (s; 1H, NH), sonst identisch mit rac. **16b**. - $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (294.8) Ber. C 61.1 H 6.50 N 9.5 Gef. C 60.6 H 6.08 N 9.4.

Daneben fielen 0.3 g (1.0 mmol) (R)-(+)-**18b** (14%) an. Schmp. 209-210°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = +8.32^\circ$ ($c = 0.70$; Ethanol). - IR (KBr): identisch mit rac. **18b**. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.66 (s; 1H arom.); 7.2 (d; $J = 6$ Hz, 2H arom.); 5.69 (s br; 2H, NH_2); 3.68 (s; 3H, NCH_3), sonst identisch mit rac. **18b**. - $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$ (293.8) Ber. C 61.3 H 6.86 N 14.3 Gef. C 60.1 H 6.73 N 14.3.

8-Chlor-3-ethyl-1,3-dimethyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion (17a) und 2-(1-Carbamoyl-1-methyl-propyl)-6-chlor-1-methyl-benzimidazol (19a)

Aus 0.85 g (2.71 mmol) **15a**, 0.85 g Zn-Pulver, 12 ml verd. HCl, $t = 4$ h, wurden 0.45 g (1.7 mmol) **17a** (62%) erhalten. Schmp. 180-182°C (Ethanol). - IR (KBr): 3190, 3080 (NH); 3000, 2970, 2940, 2890 (CH); 1680, 1650 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.58 (s; 1H, NH); 7.3-6.94 (m; 3H arom.); 3.45 (s; 3H, NCH_3); 1.45 (s; 3H, CH_3); 1.42 (q; $J = 7$ Hz, 2H, CH_2); 0.72 (t; $J = 7$ Hz, 3H, CH_3). - $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (266.7) Ber. C 58.5 H 5.67 N 10.5, Gef. C 58.4 H 5.88 N 10.6.

Daneben fielen 0.2 g (0.75 mmol) **19a** (28%) an. Schmp. 194-196°C (Ethanol). - IR (KBr): 3390, 3190 (NH); 2980, 2940, 2890 (CH); 1675, 1635 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.6 (d; $J = 8.1$ Hz, 1H arom.); 7.18 (dd; $J_1 = 2.7$, $J_2 = 8.1$ Hz, 2H arom.); 5.72 (s br; 2H, NH_2); 3.64 (s; 3H, NCH_3); 2.25 (q; $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2); 1.64 (s; 3H, CH_3); 0.86 (t; $J = 7.5$ Hz, 3H CH_3). - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ (265.7) Ber. C 58.8 H 6.07 N 15.8 Gef. C 58.6 H 6.05 N 15.9.

(R)-(-)-17a und (S)-(-)-19a

Aus 5.4 g (17.2 mmol) (R)-(-)-**15a**, 5.4 g Zn-Pulver, 116 ml verd. HCl, $t = 26$ h, wurden 2.5 g (9.4 mmol) (R)-(-)-**17a** (55%) erhalten. Schmp. 166-167°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = -20.12^\circ$ ($c = 2.09$; Ethanol). - IR (KBr): 3210, 3090 (NH); 2980, 2950, 2890 (CH); 1680, 1650 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.48 (s; 1H, NH), sonst identisch mit rac. **17a**. - $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (266.7) Ber. C 58.5 H 5.67 N 10.5, Gef. C 58.3 H 5.66 N 10.5.

Daneben fielen 1.0 g (3.8 mmol) (S)-(-)-**19a** (22%) an. Schmp. 208-209°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = -0.62^\circ$ ($c = 1.29$; Ethanol). - IR (KBr): identisch mit rac. **19a**. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.58 (s br; 2H, NH_2), sonst identisch mit rac. **19a**. - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ (265.7) Ber. C 58.8 H 6.07 N 15.8 Gef. C 58.5 H 5.93 N 15.7.

(S)-(+)-17a und (R)-(+)-19a

Aus 6.7 g (21.4 mmol) (S)-(+)-**15a**, 6.7 g Zn-Pulver, 107 ml verd. HCl, $t = 24$ h, wurden 2.8 g (10.5 mmol) (S)-(+)-**17a** (49%) erhalten. Schmp. 166-167°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = +20.24^\circ$ ($c = 2.00$; Ethanol). - IR (KBr): identisch mit (R)-(-)-**17a**. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.35 (s; 1H, NH), sonst identisch mit rac. und (R)-(-)-**17a**. - $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (266.7) Ber. C 58.5 H 5.67 N 10.5, Gef. C 58.5 H 5.58 N 10.6.

Daneben fielen 1.3 g (4.9 mmol) (*R*)-(+)-**19a** (23%) an. Schmp. 207-208°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = +1.16^\circ$ (*c* = 2.04; Ethanol). - IR (KBr) und $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): identisch mit rac. und (*S*)-(-)-**19a**. - $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}$ (265.7) Ber. C 58.8 H 6.07 N 15.8 Gef. C 58.6 H 5.84 N 15.8.

Racemate und Enantiomere der 3,3-dialkylierten 1,5-Benzodiazepin-2,4-dione **1**, **2** und **3**

Allgemeine Vorschrift⁽¹⁾:

3.75 mmol der Benzodiazepine **16a**, **16b**, **17a** wurden mit 6.2 ml absol. Brombenzol, 0.56 g getrocknetem Kaliumacetat und 0.94 g Kupferpulver t h (DC-Kontrolle) unter Feuchtigkeitsausschluß bei 150°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde das Reaktionsgemisch mit 15 ml CH_2Cl_2 verdünnt und über eine Glasfritte abgesaugt. Das Filtrat wurde 3 mal mit je 5 ml konz. NH_3 , 3 mal mit je 5 ml 2 N NaOH und 4 mal mit je 10 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde nach Trocknen über CaCl_2 i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Fließmittel zur DC-Kontrolle: CH_2Cl_2 /Methanol (96 + 4 Vol.).

7-Chlor-3-ethyl-1,3-dimethyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin (3*H*,5*H*)-2,4-dion (**1**)

Aus 2.4 g (9.0 mmol) **16a**, t = 7 h, wurden 3.0 g (8.75 mmol) **1** (97%) erhalten. Schmp. 170-178°C (Ethanol). - IR (KBr): 3100, 3070, 3020, 3000, 2980, 2950, 2890 (CH); 1685, 1655 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.46-7.05 (m; 7H arom.); 6.82 (d; J = 2.1 Hz, 1H arom.); 3.47 (s; 3H, NCH_3); 1.57 (s; 3H, CH_3); 1.37 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH_2); 0.78 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH_3). - UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 298 (3.48); 233 nm (4.60). - $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (342.8) Ber. C 66.6 H 5.59 N 8.2 Gef. C 66.9 H 5.45 N 8.1.

(*S*)-(+)-**1**

Aus 2.0 g (7.50 mmol) (*R*)-(+)-**16a**, t = 11 h, wurden 2.4 g (7.0 mmol) (*S*)-(+)-**1** (93%) erhalten. Schmp. 205-207°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = +138.1^\circ$ (*c* = 0.50; Ethanol). - IR (KBr) und $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): identisch mit rac. **1**. - $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (342.8) Ber. C 66.6 H 5.59 N 8.2 Gef. C 66.2 H 5.47 N 8.2.

(*R*)-(-)-**1**

Aus 2.0 g (7.50 mmol) (*S*)-(-)-**16a**, t = 8 h, wurden 2.5 g (7.3 mmol) (*R*)-(-)-**1** (97%) erhalten. Schmp. 205-207°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = -138.5^\circ$ (*c* = 0.52; Ethanol). - IR (KBr) und $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): identisch mit rac. **1**. - $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (342.8) Ber. C 66.6 H 5.59 N 8.2, Gef. C 66.2 H 5.54 N 8.2.

3-Butyl-7-chlor-1,3-dimethyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin(3*H*,5*H*)-2,4-dion (**2**)

Aus 1.0 g (3.39 mmol) **16b**, t = 9 h, wurden 1.1 g (2.97 mmol) **2** (87%) erhalten. Schmp. 126°C (Ethanol). - IR (KBr): 3080, 3060, 2960, 2920, 2860 (CH); 1685, 1650 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.46-7.03 (m; 7H arom.); 6.81 (d; J = 2.1 Hz, 1H arom.); 3.49 (s; 3H, NCH_3); 1.58 (s; 3H, CH_3); 1.37-0.82 (m; 6H, 3 CH_2); 0.79-0.46 (m; 3H, CH_3). - $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (370.9) Ber. C 68.0 H 6.25 N 7.6 Gef. C 68.2 H 6.25 N 7.7.

(*R*)-(-)-**2**

Aus 0.7 g (2.38 mmol) (*S*)-(-)-**16b**, t = 7 h, wurden 0.85 g (2.29 mmol) (*R*)-(-)-**2** (97%) erhalten. Schmp. 124-125°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = -15.45^\circ$

(*c* = 1.01; Ethanol). - IR (KBr) und $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): identisch mit rac. **2**. - $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (370.9) Ber. C 68.0 H 6.25 N 7.6, Gef. C 67.5 H 6.39 N 7.6.

8-Chlor-3-ethyl-1,3-dimethyl-5-phenyl-1*H*-1,5-benzodiazepin(3*H*,5*H*)-2,4-dion (**3**)

Aus 1.0 g (3.75 mmol) **17a**, t = 5 h, wurden 1.15 g (3.35 mmol) **3** (90%) erhalten. Schmp. 151-153°C (Ethanol). - IR (KBr): 3100, 3070, 3040, 2980, 2960, 2940, 2880 (CH); 1685, 1650 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.48-6.9 (m; 7H arom.); 6.76 (d; J = 9 Hz, 1H arom.); 3.49 (s; 3H, NCH_3); 1.57 (s; 3H, CH_3); 1.38 (q; J = 7.5 Hz, 2H, CH_2); 0.78 (t; J = 7.5 Hz, 3H, CH_3). - $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (342.8) Ber. C 66.6 H 5.59 N 8.2 Gef. C 66.7 H 5.56 N 8.2.

(*S*)-(+)-**3**

Aus 1.2 g (4.50 mmol) (*R*)-(-)-**17a**, t = 6 h, wurden 1.5 g (4.38 mmol) (*S*)-(+)-**3** (97%) erhalten. Schmp. 120-121°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = +154.0^\circ$ (*c* = 2.31; Ethanol). - IR (KBr): 3100, 3070, 3020, 3000, 2970, 2940, 2880 (CH); 1695, 1650 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): identisch mit rac. **3**. - $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (342.8) Ber. C 66.6 H 5.59 N 8.2 Gef. C 66.0 H 5.29 N 8.1.

(*R*)-(-)-**3**

Aus 1.4 g (5.25 mmol) (*S*)-(+)-**17a**, t = 6.5 h, wurden 1.7 g (4.96 mmol) (*R*)-(-)-**3** (95%) erhalten. Schmp. 120-123°C (Ethanol). - $[\alpha]_D^{20} = -155.4^\circ$ (*c* = 1.09; Ethanol). - IR (KBr): 3080, 3000, 2970, 2950, 2890 (CH); 1695, 1665 (CO) cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): identisch mit rac. **3**. - $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (342.8) Ber. C 66.6 H 5.59 N 8.2 Gef. C 66.4 H 5.81 N 8.2.

Literatur

1. L.H. Sternbach, *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 1-7.
2. J. Büchi, H. Dietrich, E. Eichenberger, *Helv. Chim. Acta* **1956**, 39, 957-965.
C.H. Boehringer Sohn (Erf. K.H. Hauptmann, K.H. Weber, K. Zeile, P. Danneberg, R. Giesemann), S. African Pat. 6.800.803, 22.07.1968; *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 106579f.
C.H. Boehringer Sohn (Erf. K.H. Weber, H. Merz, K. Zeile), Ger. Offen. 1.934.607, 22.01.1970, Austrian Appl., 12.07.1968; *Chem. Abstr.* **1970**, 72, 100771g.
C.H. Boehringer Sohn (Erf. K.H. Weber, K. Minck, A. Bauer und P. Danneberg), Ger. Offen. 2.103.745, 10.08.1972, Appl. P 2103745.6, 27.01.1971, *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 140177c; Persönl. Mitt. H. Urbach, Hoechst AG; H. Kuch, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1979**, 7, 17S-21S.
3. J. Knabe, D. Strauß, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 483; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 463.
4. J. Knabe, W. Rummel, H.P. Büch, N. Franz, *Arzneim. Forsch.* **1978**, 28, 1048-1056.
5. F. Kehrmann, H. Müller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 1095-1108.
6. M.H. Behrens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1902**, 21, 269-285.
7. G.L. Isele, A. Lüttringhaus, *Synthesis* **1971**, 266-268.
8. R.A.W. Johnstone, M.E. Rose, *Tetrahedron* **1979**, 35, 2169-2173.
9. J. Knabe, N. Franz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1976**, 309, 173-184.
10. S. Rossi, O. Pirola, R. Maggi, *Chim. Ind. (Milano)* **1969**, 51, 479-483; *Chem. Abstr.* **1969**, 71, 112899x.
11. K.H. Weber, A. Bauer, K.H. Hauptmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 756, 128-138.
12. P.E. Weston, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, 50, 859-866.
13. J. Knabe, J. Plisch, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 745-746.
14. K. Freudenberg, *Monatsh. Chem.* **1954**, 85, 537-547.
15. J. Knabe, C.W. Brill, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1978**, 311, 446-453, 595-599 und 744-748.

[Ph139]