

SUMMARY

The synthesis of the four possible optically active 2-dehydro-emetines is described and their absolute configuration established. Only one of these isomers, namely (–)-2-dehydro-emetine (IIIa) which has at the two asymmetric centres 11b and 1' the same absolute configuration as the natural alkaloid (–)-emetine, shows *in vitro* and *in vivo* high amoebicidal activity.

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

258. Chinazoline und 1,4-Benzodiazepine

VII. Mitteilung¹⁾

Trifluormethyl-substituierte Verbindungen²⁾

von G. Saucy und L. H. Sternbach

(21. VII. 62)

Einleitung. – In der I. Mitteilung³⁾ dieser Reihe wurde über Chinazolin-3-oxide und in der II. Mitteilung⁴⁾ über eine neuartige Ringerweiterung bei solchen Verbindungen berichtet, wobei 1,4-Benzodiazepine (nach den IUPAC-Regeln 1957: Benzo[e]-1,4-diazepine) entstehen. Da einer der ersten Vertreter dieser neuen Körperklasse, nämlich 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin-4-oxid⁵⁾, sehr interessante psychosedative Eigenschaften⁶⁾ besitzt, wurde in der Folge ein Arbeitsprogramm zur Herstellung von verschiedenartig substituierten 1,4-Benzodiazepinen aufgestellt. Ein Teil der daraus resultierenden Arbeiten ist in den Mitteilungen III⁷⁾, IV⁸⁾, V⁹⁾ und VI¹⁾ dieser Reihe beschrieben¹⁰⁾. Im folgenden berichten wir über die Herstellung von Trifluormethyl-substituierten 5-Phenyl-1,4-benzodiazepinen aus neuen Trifluormethyl-substituierten 2-Aminobenzophenonen.

¹⁾ VI. Mitteilung dieser Reihe: L. H. STERNBACH, R. IAN FRYER, W. METLESICS, E. REEDER, G. SACH, G. SAUCY & A. STEMPEL, J. org. Chemistry (im Druck).

²⁾ Auszugsweise vorgetragen am 27. März 1962 am «Medicinal Chemistry Symposium» in Washington D.C.

³⁾ L. H. STERNBACH, S. KAISER & E. REEDER, J. Amer. chem. Soc. 82, 475 (1960).

⁴⁾ L. H. STERNBACH & E. REEDER, J. org. Chemistry 26, 1111 (1961).

⁵⁾ Im Handel unter der Marke LIBRIUM® erhältlich. Die chemische Bezeichnung der Verbindung beruht auf der im «Ring-Index» (2. Aufl., S. 235) enthaltenen Formulierung.

⁶⁾ L. O. RANDALL, W. SCHALLEK, G. HEISE, E. F. KEITH & R. BAGDON, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 129, 163 (1960).

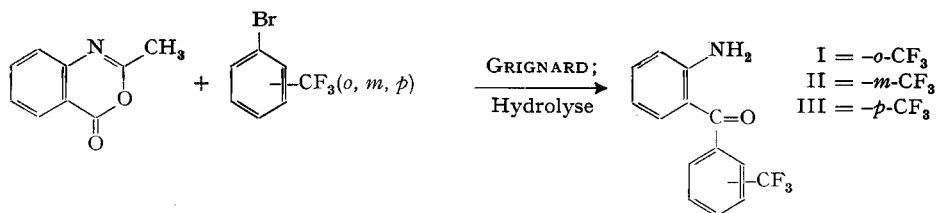
⁷⁾ L. H. STERNBACH, E. REEDER, O. KELLER & W. METLESICS, J. org. Chemistry 26, 4488 (1961).

⁸⁾ L. H. STERNBACH & E. REEDER, J. org. Chemistry 26, 4936 (1961).

⁹⁾ L. H. STERNBACH, R. IAN FRYER, W. METLESICS, G. SACH & A. STEMPEL, J. org. Chemistry (im Druck).

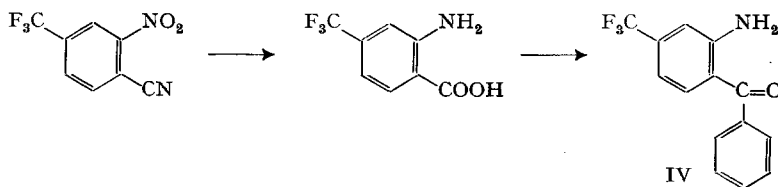
¹⁰⁾ Zwei weitere Arbeiten über 1,4-Benzodiazepine von BELL *et al.* überschneiden sich inhaltlich zum Teil mit den genannten Mitteilungen: S. C. BELL, T. S. SULKOWSKI, C. GOCHMAN & S. J. CHILDRESS, J. org. Chemistry 27, 562 (1962); S. C. BELL, C. GOCHMAN & S. J. CHILDRESS, J. med. pharm. Chemistry 5, 63 (1962).

Trifluormethyl-substituierte 2-Aminobenzophenone (vgl. Tabelle 1). 2'-, 3'- und 4'-Trifluormethyl-2-amino-benzophenon (I, II und III). Diese Aminobenzophenone wurden nach der Methode von LOTHROP & GOODWIN¹¹⁾ hergestellt



durch GRIGNARD-Reaktion von *o*- bzw. *m*- bzw. *p*-Trifluormethyl-brombenzol mit 2-Methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on¹²⁾ und anschliessende Hydrolyse mittels alkoholischer Natronlauge. Die gelbgefärbten Produkte I, II und III – ebenso wie die Benzophenone IV–VII – liessen sich leicht durch Chromatographie an Aluminiumoxid reinigen; sie wurden in Ausbeuten von 52% bzw. 16% bzw. 14% erhalten (bezogen auf Trifluormethyl-brombenzol).

2-Amino-4-trifluormethyl-benzophenon (IV). Das nach HAUPTSCHN *et al.*¹³⁾ aus käuflichem 2-Nitro-4-trifluormethyl-anilin durch SANDMEYER-Reaktion zugängliche, entsprechende Nitril wurde durch Reduktion und nachfolgende Hydrolyse in die 4-Trifluormethyl-anthranilsäure¹⁴⁾ umgewandelt, wobei als Zwischenprodukt das



entsprechende Anthranilsäureamid erhalten wurde. Die Herstellung von IV aus der 4-Trifluormethyl-anthranilsäure erfolgte wiederum nach der Methode von LOTHROP & GOODWIN¹¹⁾ durch Umwandlung in «Trifluormethyl-acetantranil»¹⁵⁾, GRIGNARD-Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid und Hydrolyse.

2-Amino-5-trifluormethyl-benzophenon (V). Ausgehend von käuflichem 3-Amino-4-chlor-benzotrifluorid stellten wir zunächst durch SANDMEYER-Reaktion in ca. 45-proz. Ausbeute 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzonitril her. Die GRIGNARD-Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid lieferte ein Ketimin, das als Hydrochlorid isoliert werden konnte. Die Hydrolyse zum 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzophenon gelang in hohen Ausbeuten durch Kochen in einem 2-Phasensystem, bestehend aus Toluol und 50-proz. Schwefelsäure. Die Umwandlung der Chlorverbindung in das Amino-

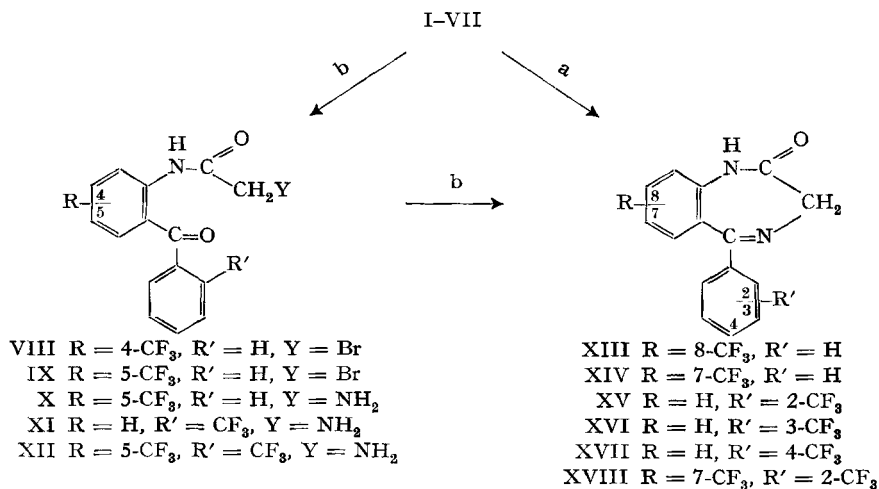
¹¹⁾ W. C. LOTHROP & P. A. GOODWIN, J. Amer. chem. Soc. **65**, 363 (1943).

¹²⁾ Nach den IUPAC-Regeln: 2-Methyl-4*H*-benz[d]-1,3-oxazin-4-on; leicht zugänglich aus Anthranilsäure mit Essigsäureanhydrid; siehe M. T. BOGART, R. A. GORTNER & C. G. AMEND, J. Amer. chem. Soc. **33**, 949 (1911).

¹³⁾ M. HAUPTSCHN, E. A. NODIFF & A. J. SAGGIOMO, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1051 (1954).

¹⁴⁾ Von HAUPTSCHN *et al.*¹³⁾ durch Reduktion der entsprechenden Nitrosäure dargestellt.

¹⁵⁾ = 2-Methyl-7-trifluormethyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-on (vgl. «Ring-Index» Nr. 1560; nach den IUPAC-Regeln: 2-Methyl-7-trifluormethyl-4*H*-benz[d]-1,3-oxazin-4-on).



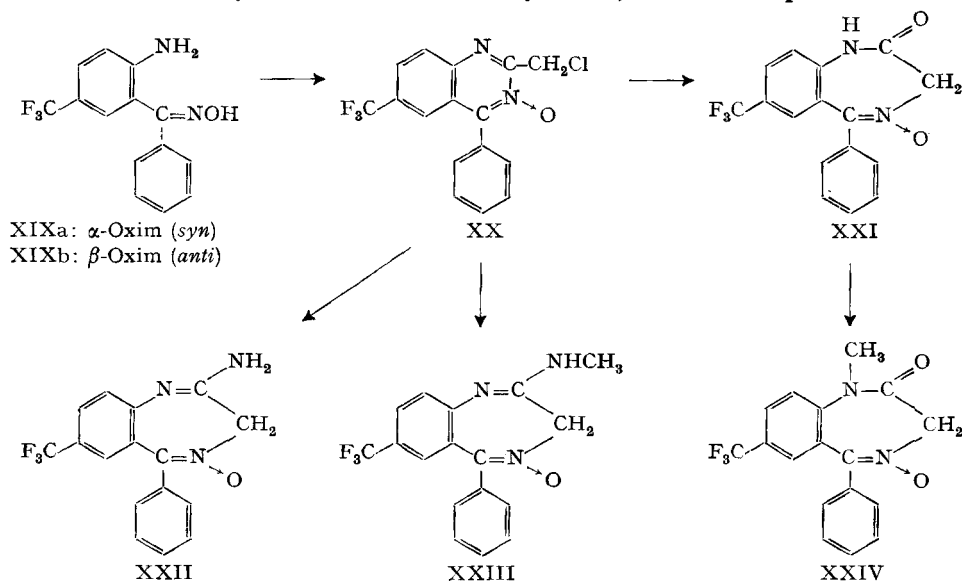
Für die Herstellung der Verbindungen XIII–XVIII aus den Aminobenzophenonen I–VII wurden die zwei in der VI. Mitteilung¹⁾ beschriebenen Methoden angewendet, nämlich:

a) Umsetzung mit Glycinerester-hydrochlorid in Pyridin und/oder

b) Umwandlung mit Bromacetyl bromid in die Bromacetamido-Verbindungen (Y = Br) und anschließende Behandlung mit Ammoniak (→ Aminoacetamido-Verbindung, Y = NH₂), gefolgt von einer Ringschluss-Reaktion.

Nach der Methode a) wurden die Verbindungen XIII, XIV, XVI und XVII, nach der Methode b) die Verbindungen XIII, XIV, XV und XVIII hergestellt, wobei als Zwischenprodukte die Acetanilide VIII–XII erhalten wurden (vgl. Tab. 2).

7-Trifluormethyl-substituierte 5-Phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxide.



Die Darstellung der 5-Phenyl-7-trifluormethyl-1,4-benzodiazepin-4-oxide XXI–XXIV erfolgte nach den bereits beschriebenen Methoden (siehe ³⁾ ⁴⁾ ⁷⁾ ⁸⁾) ausgehend von 2-Amino-5-trifluormethyl-benzophenon (V). Dieses Keton wurde zunächst durch Kochen mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Alkohol-Pyridin in das Oxim übergeführt, wobei durch Kristallisation 62% des α -Oxims¹⁹⁾ XIXa und durch Chromatographie der Mutterlaugen 13% des isomeren β -Oxims XIXb¹⁹⁾ gewonnen werden konnten.

Beim Erhitzen des α -Oxims XIXa mit 2 Mol. Chloracetylchlorid in Eisessig erhielten wir in 72-proz. Ausbeute das gelbgefärbte Chinazolin XX (2-Chlormethyl-4-phenyl-6-trifluormethyl-chinazolin-3-oxid), das beim Behandeln mit verdünnter Natronlauge in Alkohol bei Raumtemperatur in 84-proz. Ausbeute das Lactam XXI (5-Phenyl-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-4-oxid) ergab. Die Umsetzung von XX mit Ammoniak in Methanol bei Raumtemperatur lieferte in 81,5-proz. Ausbeute das 1,4-Benzodiazepin XXII (2-Amino-5-phenyl-7-trifluormethyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid) und die analoge Umsetzung mit Methylamin in 85-proz. Ausbeute das Methylamin-Derivat XXIII (2-Methylamino-5-phenyl-7-trifluormethyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid). Durch Alkylierung von XXI mittels Natriummethylat in Benzol und Dimethylsulfat liess sich in 71-proz. Ausbeute das N-Methyl-Lactam XXIV (1-Methyl-5-phenyl-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-4-oxid) gewinnen.

Die Strukturen der Verbindungen XIX–XXIV, deren Daten in der Tabelle 4 zusammengestellt sind, ergeben sich auf Grund der Analogie mit den in früheren Mitteilungen ³⁾ ⁴⁾ ⁷⁾ ⁸⁾ beschriebenen Verbindungen. Die UV.- und IR.-Spektren dieser Verbindungen sind in guter Übereinstimmung mit den Spektren der Chlor-Reihe.

Pharmakologische Eigenschaften. – Die meisten der in dieser Mitteilung beschriebenen 1,4-Benzodiazepine besitzen interessante sedative, muskelerschlaffende und antikonvulsive Eigenschaften, worüber später an anderer Stelle von Dr. L. O. RANDALL *et al.* berichtet werden soll.

Experimenteller Teil ²⁰⁾

(mit A. Houston)

Aminobenzophenone I–VII

1) 2-Amino-2'-trifluormethyl-benzophenon (I). Zunächst wurde aus 50 g frisch destilliertem, käuflichem *o*-Brom-benzotrifluorid, 5,55 g Magnesium und 110 ml abs. Äther in üblicher Weise eine Lösung von *o*-Trifluormethyl-phenylmagnesiumbromid hergestellt. Letztere wurde innert 3 Std. unter Rühren bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 33 g Acetantranil¹²⁾ in 30 ml Methylenchlorid getropft. Die dunkelgefärbte Reaktionslösung wurde noch 16 Std. stehengelassen und

¹⁹⁾ Die sterische Zuordnung der beiden Oxime geschah in Analogie zu den Angaben in der I. Mitteilung⁸⁾. Beim α -Oxim XIXa steht die OH-Gruppe *cis* (*syn*) zum substituierten Benzolring, beim β -Oxim XIXb hingegen *trans* (*anti*).

²⁰⁾ Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die UV.-Spektren wurden in Isopropanol-Lösung mit einem CARY, Model 14, Recording Spectrophotometer, und die IR.-Spektren mit einem Apparat von PERKIN ELMER, Model 21, aufgenommen. Die Aufarbeitung der Reaktionsansätze erfolgte, falls nicht anders angegeben, durch Zugabe von Eiswasser und Extraktion mit Äther. Die organische Phase wurde anschliessend nacheinander mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer bei 50° eingedampft.

dann zwecks Hydrolyse auf ein Gemisch von 50 g Ammoniumchlorid und 600 g zerkleinertem Eis gegossen. Das durch die übliche Aufarbeitung gewonnene Rohprodukt (54,86 g) wurde direkt verseift durch einstündiges Kochen in einem Gemisch von 240 ml Alkohol und 240 ml 3 N Natronlauge. Nach dem Stehen über Nacht wurde die Reaktionslösung mit Äther extrahiert, wobei in üblicher Weise 40,6 g Rohprodukt (Öl) erhalten wurden. Dieses wurde an der 20fachen Menge Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe III) chromatographisch gereinigt. Durch Elution mit Petroläther und Petroläther-Äther-(9:1)-Gemisch, Eindampfen und Kristallisation aus Äther-Hexan wurden insgesamt 30,82 g (52%) I erhalten; Smp. 94–96°²¹⁾.

2) 2-Amino-3'-trifluormethyl-benzophenon (II) wurde analog wie oben beschrieben aus Acetantranil und *m*-Brom-benzotrifluorid hergestellt und chromatographisch gereinigt. Ausbeute: 9,57 g (16%) II, Smp. 99–101°²¹⁾.

3) 2-Amino-4'-trifluormethyl-benzophenon (III) wurde analog (s. Herstellung von I) aus Acetantranil und *p*-Brom-benzotrifluorid gewonnen. Ausbeute (nach chromatographischer Reinigung): 8,49 g (14%) III, Smp. 99–100°²¹⁾.

4) 2-Amino-4-trifluormethyl-benzophenon (IV). – a) 2-Nitro-4-trifluormethyl-benzonitril¹³⁾ ²²⁾. Zunächst wurden 75,9 g Natriumnitrit langsam bei 0–10° unter Rühren in 445 ml konz. Schwefelsäure eingetragen; dann wurde die resultierende Lösung weitergerührt und auf 70° erwärmt. Nach dem Abkühlen auf 30° wurden in die Salpetersäurelösung im Verlaufe von 2 Std. unter Rühren 206 g 4-Amino-3-nitro-benzotrifluorid portionenweise eingetragen, wobei die Temperatur im Reaktionsgefäß zwischen 30° und 35° gehalten wurde. Die Lösung wurde noch 1½ Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 1,35 kg zerkleinertes Eis gegossen und von geringen Mengen unlöslichem Material abfiltriert. Das Filtrat wurde mit einer konz. Lösung von 270 g Zinkchlorid in Wasser versetzt und mehrere Std. bei 0° aufbewahrt. Dabei schied sich die Diazonium-Verbindung als Zinkchlorid-Doppelsalz ab; letzteres wurde abgenutscht und mit wenig gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Man erhielt 343 g noch feuchtes Material, das direkt für die nachfolgend beschriebene SANDMEYER-Reaktion verwendet wurde.

Zu einer mit Eis gekühlten Lösung von 147 g Natriumcyanid und 89,5 g Kupfer(I)-cyanid in 750 ml Wasser gab man unter Rühren portionenweise das vorstehend erhaltene Diazoniumsalz (343 g, feucht), wobei die Temperatur unter 20° gehalten wurde. Nach Zugabe der Hälfte des Diazoniumsalzes fügte man 30 g Natriumhydrogencarbonat hinzu und rührte die Reaktionslösung zunächst 2 Std. bei Raumtemperatur, anschließend ½ Std. bei 70° (Innentemperatur). Nach dem Abkühlen wurden Wasser und Äther zugesetzt, angesäuert und abfiltriert. Durch Extraktion des Filtrates mit Äther erhielt man in gewohnter Weise 184 g rohes Nitril (Öl), das im Vakuum destilliert wurde: 121,1 g (56%) 2-Nitro-4-trifluormethyl-benzonitril, Sdp. 85–100°/1 Torr, Öl, das bald erstarrte.

b) 2-Amino-4-trifluormethyl-benzamid. Das nach a) erhaltene Nitril (96 g) wurde in 2,5 l Methanol gelöst und unter Verwendung von 10 g RANEY-Nickel bei Normalbedingungen hydriert. Die Wasserstoffaufnahme kam bei ca. 33 l (98%) praktisch zum Stillstand. Das wie üblich gewonnene Hydrierungsprodukt wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert, wobei 68,5 g Säureamid erhalten wurden, Smp. 148–152°. Das Analysenpräparat schmolz bei 151–152°. UV.-Max. bei 228, 253 und 344 mμ; ε = 22000, 9500 und 4800.

C₈H₇ON₂F₃ (204,2) Ber. C 47,07 H 3,46 N 13,72% Gef. C 47,33 H 3,62 N 13,87%

c) 4-Trifluormethyl-anthranilsäure¹³⁾. Das gemäss b) erhaltene Säureamid (19 g) wurde ½ Std. mit 200 ml 50-Vol.-proz. Schwefelsäure gekocht. Die resultierende gelbe Lösung wurde auf 500 g Eis gegossen, der gebildete Niederschlag abgenutscht, gründlich mit Wasser gewaschen und bei 65° im Vakuum getrocknet, wobei 16 g Säure erhalten wurden, Smp. 173–175°. Durch Umkristallisation aus Alkohol-Wasser wurde ein gleichschmelzendes Analysenpräparat hergestellt (Prismen). UV.-Max. bei 219, 251 und 346 mμ; ε = 24800, 7900 und 5100.

C₈H₆O₂NF₃ (205,2) Ber. C 46,84 H 2,95 N 6,83% Gef. C 46,99 H 3,01 N 6,84%

d) 2-Methyl-7-trifluormethyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on (4-Trifluormethyl-«Acetantranil»). Die unter c) beschriebene Anthranilsäure (22,75 g) wurde 1 Std. in 150 ml Essigsäureanhydrid gekocht. Hierauf destillierte man zuerst bei Normaldruck, dann im Vakuum das überschüssige Reagens ab.

²¹⁾ Weitere Daten siehe Tabelle 1.

²²⁾ Mit E. REEDER.

Der feste Rückstand (24 g) lieferte beim Umkristallisieren aus 25 ml Benzol und 50 ml Hexan 17,73 g (70%) 4-Trifluormethyl-«Acetantranil», Smp. 68–70°. Das durch Sublimation im Vakuum hergestellte Analysenpräparat schmolz bei 71–72°. UV.-Max. bei 220, 246 und 308 $m\mu$; ϵ = 32000, 7500 und 4000.

$C_{10}H_6O_2NF_3$ (229,2) Ber. C 52,37 H 2,64 N 6,11% Gef. C 52,22 H 2,77 N 5,97%

e) 2-Amino-4-trifluormethyl-benzophenon (IV). Zu einer Lösung von 17,7 g 4-Trifluormethyl-«Acetantranil» in 100 ml abs. Benzol tropfte man unter Eiskühlung und Rühren im Verlaufe von 30 Min. eine Lösung von Phenylmagnesiumbromid (aus 2,5 g Magnesium, 16,2 g Brombenzol und 50 ml abs. Äther hergestellt). Die resultierende Suspension wurde noch 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann auf eine Mischung von 30 g Ammoniumchlorid und 200 g Eis gegossen. Die Extraktion mit Benzol lieferte in gewohnter Weise 22,5 g Reaktionsprodukt (Smp. 118–120°), das direkt durch 2stdg. Kochen in einem Gemisch von 100 ml Methanol und 100 ml 3N Natronlauge verseift wurde. Das in üblicher Weise durch Extraktion mit Benzol gewonnene Hydrolyseprodukt (14 g) wurde in heissem Hexan gelöst; die Lösung wurde filtriert (1,5 g Rückstand, Smp. 235°, wurde verworfen) und an 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe III) chromatographiert. Hexan-Äther-(9:1)-Gemisch eluierte 6,75 g IV, Smp. 55–56°. Das durch Umkristallisation aus Hexan gewonnene Analysenpräparat besass den gleichen Smp.²¹⁾.

5) 2-Amino-5-trifluormethyl-benzophenon (V). – a) 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzonitril. Eine gekühlte Lösung von 80 g Natriumnitrit in 460 ml konz. Schwefelsäure wurde unter Rühren bei 10–20° innert 2 Std. mit käuflichem 3-Amino-4-chlor-benzotrifluorid versetzt. Man rührte anschliessend noch 1 Std. bei Raumtemperatur und goss dann die Reaktionslösung langsam und unter Umrühren auf ein Gemisch von 200 g Kochsalz und 1,6 kg Eis. Die resultierende Lösung wurde durch Filtration von wenig ungelöstem Material befreit und hierauf mit einer Lösung von 280 g Zinkchlorid in 200 ml Wasser versetzt, wobei sofort ein Niederschlag entstand. Man liess noch über Nacht bei 0° stehen und gewann dann durch Abnutschen und Waschen mit 200 ml kalter gesättigter Kochsalzlösung ca. 200 g (noch feucht) Diazoniumsalz (Doppelsalz mit Zinkchlorid), das sofort weiterverarbeitet wurde (SANDMEYER-Reaktion):

In einen 5-l-Kolben mit Rührer und Rückflusskühler gab man 1 l Wasser, 62,5 g Natriumcyanid, 5,55 g Kupfer(I)-cyanid, 100 g Natriumhydrogencarbonat und 500 ml Petroläther (Siedebereich 40–45°). Die Mischung wurde zum Sieden erhitzt und dann unter Rühren innert 2 Std. mit einer Lösung des oben erhaltenen Diazoniumsalzes (200 g) in 1 l Wasser versetzt. Man rührte noch 2 Std. bei der Rückflusstemperatur (ca. 40°) und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Das durch Extraktion mit Äther aus dem Reaktionsgemisch gewonnene rohe Nitril wurde mit Wasserdampf (ca. 3 l Wasser) destilliert; es erstarrte in der Kälte und konnte leicht vom Wasser abgetrennt werden. Durch Kristallisation aus wenig Hexan bei 0° erhielt man 60–65 g (41–45%) 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzonitril, Smp. 38°. Das durch Umkristallisation aus Pentan hergestellte Analysenpräparat schmolz bei 38,5–39,5° (Prismen). UV.-Max. bei 230, 279 und 288 $m\mu$; ϵ = 9400, 800 und 860.

$C_8H_3NF_3Cl$ (205,6) Ber. C 46,74 H 1,47 N 6,81% Gef. C 46,61 H 1,39 N 6,82%

b) 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzophenon. Zu einer aus 150 g Brombenzol, 24,4 g Magnesium und 500 ml abs. Äther hergestellten Lösung von Phenylmagnesiumbromid tropfte man unter Rühren innert 30 Min. eine Lösung von 100 g 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzonitril in 500 ml abs. Benzol, wobei die Temperatur im Reaktionsgefäss auf ca. 50° anstieg. Hierauf destillierte man innert etwa 30 Min. 400 ml Lösungsmittel ab (vorwiegend Äther) und kochte die Reaktionslösung noch 6 Std. unter Rückfluss (Innentemperatur ca. 78°). Darauf wurde auf ein Gemisch von 100 g Ammoniumchlorid und 300 g Eis gegossen, das Gemisch über Nacht stehengelassen und dann mit 3mal 500 ml Benzol extrahiert. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wurden die vereinigten Benzolextrakte auf 200 ml eingedampft und dann bei 0° während 30 Min. mit trockenem HCl-Gas behandelt; dabei fiel sofort das 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzophenonimin-hydrochlorid vom Smp. 250–262° aus, das nicht weiter gereinigt wurde.

$C_{14}H_{10}NF_3Cl_2$ (320,2) Ber. N 4,38% Gef. N 4,43%

Für die Hydrolyse zum Keton wurde dieses rohe Imin-hydrochlorid (184 g) 15 Std. in einem Gemisch von 800 ml Toluol und 800 ml 50-Gew.-proz. Schwefelsäure unter Rückfluss gekocht. Das aus der Toluolphase durch Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen

gewonnene rohe Keton (124,4 g) wurde aus Hexan bei 0° umkristallisiert: 106,3 g (77%) 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzophenon vom Smp. 39–40°. Das Analysenpräparat schmolz bei 39–40° (farblose Prismen). UV.-Max. bei 252 m μ , ϵ = 14000.

$C_{14}H_8OF_3Cl$ (284,7) Ber. C 59,07 H 2,83% Gef. C 59,05 H 3,06%

c) 2-Amino-5-trifluormethyl-benzophenon (V). Die Mischung von 100 g 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzophenon, 1 g pulverisiertem Kupfer(I)-chlorid, 600 ml Dioxan und 600 ml konz. wässrigem Ammoniak (28–30% NH_3) wurde in einem Autoklaven mit Glaseinsatz 10 Std. auf 140° erhitzt. Durch Extraktion mit 3mal 600 ml Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch erhielt man in gewohnter Weise 85 g öliges Reaktionsprodukt. Dieses dunkelgefärbte Öl wurde in 1 l Hexan gelöst, die Lösung filtriert und dann bei 0° unter Rühren innert 30 Min. mit 400 ml 50-Gew.-proz. Schwefelsäure versetzt, wobei ein voluminöser, gelber Niederschlag entstand. Dieser wurde nach $\frac{1}{2}$ stdg. Stehen bei 0° mittels einer Glassinternutsche abgenutscht. Der noch feuchte Rückstand (Sulfat von V) wurde anschliessend unter Eiskühlung mit 500 ml 3N Natronlauge zerlegt. Das durch Extraktion mit 2mal 500 ml Äther gewonnene Amin V (54 g; 58%), aus 50 ml Hexan bei 0° kristallisiert, lieferte 48–50 g praktisch reines Produkt V vom Smp. 76–77°. Durch Umkristallisation aus Hexan wurde ein Analysenpräparat hergestellt, das bei 81–82° schmolz²¹⁾.

6) 2-Methylamino-5-trifluormethyl-benzophenon (VI). 50 g 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzophenon wurden in 500 ml Methanol gelöst, mit Methylamin bei Raumtemperatur gesättigt und nach Zugabe von 10 g pulverisiertem Kupfer(I)-chlorid in einem Autoklaven mit Glaseinsatz 10 Std. auf 140° erhitzt. Durch Extraktion mit Äther erhielt man in üblicher Weise 45 g Reaktionsprodukt, das zum Teil erstarrte. Durch Kristallisation aus 150 ml Hexan erhielt man daraus in drei Fraktionen insgesamt 25,45 g «Imin-Gemisch»¹⁷⁾, Smp. 79–90°, das zwecks Hydrolyse 15 Min. unter energischem Rühren in einem Gemisch von 240 ml Toluol, 120 ml Wasser und 120 g konz. Schwefelsäure gekocht wurde. Das in üblicher Weise aus der organischen Phase gewonnene Produkt (22,2 g) wurde aus 200 ml Petroläther bei 0° kristallisiert, wobei 18,92 g praktisch reines VI erhalten wurden, Smp. 72–73°. Aus der Mutterlauge konnten weitere 1,23 g VI erhalten werden, Smp. 69–70°. Das durch Umkristallisation aus Petroläther hergestellte Analysenpräparat schmolz bei 73–74°²¹⁾.

2-Methylamino-5-trifluormethyl-benzophenon-methylimin (Isomere A und B¹⁷⁾). Das oben bei der Herstellung von VI als Zwischenprodukt beschriebene «Imin»-Gemisch¹⁷⁾ konnte durch Chromatographie an der 20fachen Menge Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe III) in die beiden Isomeren aufgetrennt werden. Elution mit Hexan gab vorwiegend A¹⁷⁾, das durch Umkristallisation aus Äther-Hexan gereinigt wurde: farblose Nadeln vom Smp. 100–101°. Molekulargewicht (durch isotherme Destillation in Benzol bestimmt) 279,6. UV.-Max. bei 240, 273–278 und 358 m μ ; ϵ = 30700, 8200 und 6500.

$C_{16}H_{15}N_2F_3$ (292,3) Ber. C 65,74 H 5,17 N 9,58% Gef. C 66,07 H 5,23 N 9,45%

Die Verbindung B¹⁷⁾ wurde mit Hexan-Äther-(9:1)-Gemisch aus der Säule eluiert. Durch Umkristallisation aus Hexan wurde ein Analysenpräparat vom Smp. 120–121° (farblose Prismen) gewonnen. Molekulargewicht 268,2. UV.-Max. bei 256 m μ , ϵ = 24300.

$C_{16}H_{15}N_2F_3$ (292,3) Ber. C 65,74 H 5,17 N 9,58% Gef. C 65,57 H 5,00 N 9,48%

VI aus dem «Imin»-Isomeren A. 1 g der Verbindung A¹⁷⁾ (Smp. 100°) wurde unter energischem Rühren $\frac{1}{2}$ Std. in einem Zweiphasensystem aus 10 ml Toluol, 5 ml Wasser und 5 g konz. Schwefelsäure zum Sieden erhitzt. Die Extraktion mit Äther ergab 0,884 g Rohprodukt, das aus 8 ml Petroläther 0,802 g reines Keton VI vom Smp. 73–74° lieferte.

VI aus dem «Imin»-Isomeren B. Aus 0,5 g der Verbindung B¹⁷⁾ (Smp. 119–120°) erhielt man nach der gleichen Methode 0,36 g reines Benzophenon VI vom Smp. 74–75°.

7) 2-Amino-2',5-bis-trifluormethyl-benzophenon (VII). – a) 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzoesäure. 100 g 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzonitril wurden unter Rühren 1 Std. in einer Lösung von 200 g Natriumhydroxid in 400 ml Wasser gekocht. Die resultierende Suspension wurde mit 2 l Wasser verdünnt und zur Entfernung von Neutralprodukten 3mal mit je 300 ml Äther gewaschen. (Beim Eindampfen dieser Ätherlösung erhielt man 2 g Rückstand, der verworfen wurde.) Die wässrige, das Natriumsalz der gewünschten Säure enthaltende Phase wurde mit Schwefelsäure angesäuert (Kongorot) und gründlich mit Äther extrahiert. Das wie üblich gewonnene Rohprodukt (101 g,

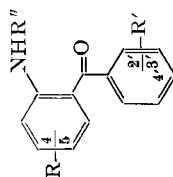


Tabelle 1. Trifluormethyl-substituierte 2-Aminobenzophenone

	R	R'	R''	Smp.	Farbe, Form	UV.-Maxima		Bruttoformel	Mol.- Gew.	Analyse
						m μ	ϵ			
I	H	2'-CF ₃	H	94-96°	gelbe Prismen	232 262 379	19800 8000 7000	C ₁₄ H ₁₀ ONF ₃	265,2	Ber. C 63,39 H 3,80 N 5,28% Gef. „ 63,63 „ 3,91 „ 5,36%
II	H	3'-CF ₃	H	99-101°	gelbe Nadeln	236,5 386	22000 6350	C ₁₄ H ₁₀ ONF ₃	265,2	Ber. C 63,39 H 3,80 N 5,28% Gef. „ 63,59 „ 4,10 „ 5,22%
III	H	4'-CF ₃	H	99-100°	gelbe Nadeln	237,5 386 (Schulter bei 260)	20300 5500	C ₁₄ H ₁₀ ONF ₃	265,2	Ber. C 63,39 H 3,80 N 5,28% Gef. „ 63,09 „ 3,55 „ 5,27%
IV	4-CF ₃	H	H	55-56°	gelbe Nadeln	234 383-387 (Schulter bei 260)	24000 6400	C ₁₄ H ₁₀ ONF ₃	265,2	Ber. C 63,39 H 3,80 N 5,28% Gef. „ 63,71 „ 3,88 „ 5,19%
V	5-CF ₃	H	H	81-82°	gelbe Prismen	235 371	28000 6300	C ₁₄ H ₁₀ ONF ₃	265,2	Ber. C 63,39 H 3,80 N 5,28% Gef. „ 63,57 „ 3,88 „ 5,23%
VI	5-CF ₃	H	CH ₃	73-74°	gelbe Nadeln	237 384	27500 7500	C ₁₅ H ₁₂ ONF ₃	279,2	Ber. C 64,51 H 4,33 N 5,02% Gef. „ 64,42 „ 4,25 „ 5,05%
VII	5-CF ₃	2'-CF ₃	H	76-78°	hellgelbe Prismen	232 262 368	29000 8900 7300	C ₁₅ H ₉ ONF ₆	333,2	Ber. C 54,06 H 2,73 N 4,20% Gef. „ 54,29 „ 2,74 „ 4,35%

Smp. 82–83°) ergab aus 300 ml Hexan 87,69 g praktisch reine Säure vom Smp. 91–94°. Die Mutterlauge lieferte weitere 8,16 g Säure (Smp. 90–93°; Gesamtausbeute 87,5%). UV.-Max. bei 279 m μ , ϵ = 660.

$C_8H_4O_2F_3Cl$ (224,5) Ber. C 42,79 H 1,80% Gef. C 42,89 H 2,13%

b) 2-Chlor-2',5-bis-trifluormethyl-benzophenon. Das für die GRIGNARD-Reaktion benötigte Säurechlorid wurde aus 100 g 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzoesäure durch 4stdg. Kochen mit 340 ml Thionylchlorid hergestellt. Die Reaktionslösung wurde im Wasserstrahlvakuum bei 40° eingedampft und der Rückstand (105,57 g) über eine VIGREUX-Kolonnen destilliert. Man erhielt 95,39 g Säurechlorid, Sdp. 59–61°/1 Torr.

Für den Umsatz nach GRIGNARD wurde in der üblichen Weise aus 122,5 g käuflichem, frisch destilliertem (Sdp. 59–60°/11 Torr) *o*-Brom-benzotrifluorid, 13,5 g Magnesium und 255 ml abs. Äther eine Lösung von *o*-Trifluormethyl-phenylmagnesiumbromid hergestellt. Diese wurde anschließend bei 20° innert 30 Min. unter Rühren mit einer Lösung von 120 g 2-Chlor-5-trifluormethyl-benzoylchlorid in 1 l abs. Benzol versetzt. Nun wurde über eine kleine Kolonne der Äther aus dem Reaktionsgemisch herausdestilliert, bis die Innentemperatur 78° erreichte. Hierauf wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht, die Lösung auf ein Gemisch von 100 g Ammoniumchlorid und 500 g Eis gegossen und 1 Std. stehengelassen. Durch Extraktion mit Äther erhielt man 162,18 g rohes Keton, das in zwei Portionen an je 1,2 kg Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe II) chromatographiert wurde. Durch Elution mit Hexan (total 25 l) und Hexan-Äther-(9:1)-Gemisch (total 6 l) konnten 118,03 g (68%, bezogen auf das Säurechlorid) vom gewünschten Benzophenon gewonnen werden. Kristallisation aus 200 ml Hexan lieferte daraus 96,1 g reines Produkt, Smp. 48–50°. Das durch Umkristallisation aus Hexan gewonnene Analysenpräparat (farblose Nadeln) schmolz bei 49–50°. UV.-Max. bei 212 und 243 m μ , ϵ = 29300 und 11700 (Schulter bei 270–280 m μ , ϵ $\sim$ 2300).

$C_{15}H_7OF_6Cl$ (352,7) Ber. C 51,0 H 2,00% Gef. C 51,26 H 2,24%

c) 2-Amino-2',5-bis-trifluormethyl-benzophenon (VII). Die Mischung von 50 g 2-Chlor-2',5-bis-trifluormethyl-benzophenon, 300 ml Dioxan, 300 ml konz. wässrigem Ammoniak (28–30% NH₃) und 5 g Kupfer(I)-chlorid wurde in einem Autoklav mit Glaseinsatz 10 Std. auf 140° erhitzt. Das durch Extraktion mit Äther gewonnene Rohprodukt (47,4 g) wurde, wie vorstehend für V beschrieben, über das Sulfat gereinigt, wobei 38,6 g VII als gelbes Öl erhalten wurden. Diese wurden in 500 ml Hexan gelöst, die Lösung durch 50 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität I) filtriert, auf 80 ml eingedampft und über Nacht bei 0° stehengelassen. Man erhielt 31,61 g Aminobenzophenon VII vom Smp. 75–76° und aus der Mutterlauge weitere 3,02 g VII (Smp. 68–70°; Ausbeute total 73%). Das Analysenpräparat schmolz bei 76–78°²¹⁾.

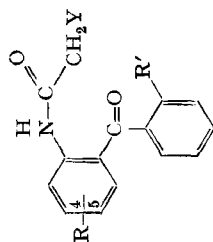
Acetanilide VIII–XII

1) 2-Bromacetamido-4-trifluormethyl-benzophenon (VIII)²²⁾. Zu einer Lösung von 6 g 2-Amino-4-trifluormethyl-benzophenon (IV) in 100 ml abs. Benzol gab man unter Rühren portionenweise 2,6 ml Bromacetyl bromid und Eis, wobei die Temperatur 10–15° betrug. Das Reaktionsgemisch wurde noch 30 Min. gerührt. Hierauf wurde wie üblich aufgearbeitet und das Reaktionsprodukt aus Benzol-Petroläther kristallisiert (7,5 g VIII). Das durch Umkristallisation aus Petroläther gewonnene Analysenpräparat schmolz bei 81–82°²³⁾.

2) 2-Bromacetamido-5-trifluormethyl-benzophenon (IX). 26,5 g 2-Amino-5-trifluormethyl-benzophenon (V) wurden in 250 ml abs. Äther gelöst und nach Zugabe von 7,9 ml Pyridin bei 0° innert 30 Min. unter Rühren mit einer Lösung von 23,2 g Bromacetyl bromid in 50 ml abs. Äther versetzt. Anschließend wurde noch 30 Min. bei 0°, dann 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die übliche Aufarbeitung lieferte 39,2 g Rohprodukt (Öl), das zwecks Kristallisation in 60 ml Benzol gelöst und mit 90 ml Hexan verdünnt wurde. Man erhielt als 1. Fraktion 28,8 g IX, Smp. 102–103°. Die Mutterlauge lieferte weitere 4,74 g IX, Smp. 98–100°. Ein durch Umkristallisieren aus Benzol-Hexan gewonnenes Analysenpräparat schmolz bei 103–104°²³⁾.

3) 2-Aminoacetamido-5-trifluormethyl-benzophenon (X). – a) Aus IX. Die Lösung von 5 g IX in 150 ml abs. Äther wurde innert 1 Std. unter Rühren in 50 ml flüssiges Ammoniak getropft. Die

²³⁾ Weitere Daten siehe Tabelle 2.

Tabelle 2. *Acetaniide*

	R	R'	Y	Smp.	Farbe, Form	UV.-Maxima		Bruttoformel	Mol.- Gew.	Analyse
						m μ	ϵ			
VIII	4-CF ₃	H	Br	81–82°	Nadeln	—	—	C ₁₆ H ₁₁ O ₂ NF ₃ Br	386,2	Ber. C 49,76 H 2,87% Gef. „ 49,70 „ 3,18%
IX	5-CF ₃	H	Br	103–104°	Nadeln	238 310–320	21600 3500	C ₁₆ H ₁₁ O ₂ NF ₃ Br	386,2	Ber. C 49,76 H 2,87 N 3,63% Gef. „ 50,22 „ 3,05 „ 3,67%
X	5-CF ₃	H	NH ₂	97–98°	Nadeln	238 260 318	23500 15500 3800	C ₁₆ H ₁₃ O ₂ N ₂ F ₃	322,3	Ber. C 59,63 H 4,07 N 8,69% Gef. „ 59,73 „ 3,79 „ 8,79%
XI	H	CF ₃	NH ₂	141–142°	Platten	236 264 271 331	28000 12400 11700 5500	C ₁₆ H ₁₃ O ₂ N ₂ F ₃	322,3	Ber. C 59,63 H 4,07 N 8,69% Gef. „ 59,93 „ 4,16 „ 8,69%
XII	5-CF ₃	CF ₃	NH ₂	108–109°	blasse gelbe Prismen	234 262 270 328	30800 14660 14100 6000	C ₁₇ H ₁₂ O ₂ N ₂ F ₆	390,3	Ber. C 52,31 H 3,10 N 7,18% Gef. „ 52,25 „ 3,07 „ 7,45%

resultierende Lösung wurde anschliessend unter Verwendung eines Aceton-Trockeneis-Kühlers 5 Std. unter Rückfluss gerührt. Dann wurde der Trockeneis-Kühler durch einen Wasserkühler ersetzt und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt, wobei das Ammoniak abdampfte. Die resultierende Suspension wurde noch 5 Tage stehengelassen und dann wie üblich aufgearbeitet, wobei 4,07 g rohes X resultierten. Kristallisation aus Benzol-Hexan lieferte das reine Präparat X vom Smp. 97–98°²³⁾.

b) *Aus V (ohne Isolierung von IX)*. 5 g V wurden in 25 ml abs. Äther gelöst, bei 0° mit 1,65 ml Bromacetylbromid versetzt und die Lösung 30 Min. bei 0° und 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 150 ml abs. Äther zum Reaktionsgemisch wurde die resultierende Suspension zu 50 ml flüssigem Ammoniak gegeben. Hierauf wurde das Gemisch 2 $\frac{1}{2}$ Std. unter Verwendung eines Trockeneis-Kühlers gerührt, dann, wie vorstehend beschrieben, das Ammoniak über Nacht abgedampft und anschliessend der Rückstand sofort aufgearbeitet. Das resultierende Rohprodukt (6,06 g Öl) lieferte nach dem Umkristallisieren aus 5 ml Benzol und 15 ml Hexan 4,9 g X, Smp. 96–97°²³⁾.

4) *2-Aminoacetamido-2'-trifluormethyl-benzophenon (XI)*. Zu einer Lösung von 5 g 2-Amino-2'-trifluormethyl-benzophenon (I) in 25 ml abs. Äther gab man bei 0° unter Rühren 1,7 ml Bromacetylbromid. Dabei wurde die ursprünglich gelbe Lösung farblos und es bildete sich ein Niederschlag. Es wurde noch 30 Min. bei 0°, dann 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurden unter Verwendung eines Trockeneis-Kühlers 25 ml flüssiges Ammoniak in das Reaktionsgefäss hineinkondensiert und die resultierende Mischung 3 Std. unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abdampfen des Ammoniaks wurde die Reaktionslösung mit Äther wie üblich extrahiert, wobei 5,66 g rohes Amin XI anfielen, Smp. 139–141°. Kristallisation aus 30 ml Benzol-Hexan-(1:1)-Gemisch lieferte 4,94 g reines Produkt, Smp. 141–142°²³⁾.

5) *2-Aminoacetamido-2',5-bis-trifluormethyl-benzophenon (XII)*. 11,64 g 2-Amino-2',5-bis-trifluormethyl-benzophenon (VII) wurden in 56 ml abs. Äther gelöst und nach Zugabe von 2,84 ml Pyridin bei 0° unter Rühren mit 3 ml Bromacetylbromid versetzt, wobei sich sofort ein farbloser Niederschlag bildete. Es wurde noch 1 Std. bei 0°, dann 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend unter Verwendung eines Trockeneis-Kühlers 50 ml flüssiges Ammoniak in das Reaktionsgefäss hineinkondensiert. Nach 3stdg. Rühren unter Rückfluss ersetzte man den Trockeneis-Kühler durch einen gewöhnlichen Kühler und rührte über Nacht weiter, wobei das überschüssige Ammoniak verdampfte. Das durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise gewonnene Rohprodukt – 14 g Öl – wurde in 100 ml Hexan-Benzol-(1:1)-Gemisch gelöst und an 280 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe III) chromatographiert. Zunächst wurden mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch 7,26 g Ausgangsprodukt VII eluiert, hierauf mit Benzol und Benzol-Äther-Gemisch 3,6 g rohes XII. Letzteres lieferte aus Benzol-Hexan 2,8 g (54%, bezogen auf umgesetztes VII) XII vom Smp. 102–106°. Das durch Umkristallisation aus Benzol-Hexan gewonnene Analysenpräparat schmolz bei 108–109°²³⁾.

5-Phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one XIII–XVIII

1) *8-Trifluormethyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (XIII)*. – a) Die Mischung von 2 g 2-Amino-4-trifluormethyl-benzophenon (IV), 2 g Glycin-äthylester-hydrochlorid und 5 ml Pyridin wurde 1 $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht. Dann fügte man noch 1 g Glycinester-hydrochlorid und 2 ml Pyridin hinzu und destillierte anschliessend 3 ml Lösungsmittel ab. Die resultierende, dunkelgefärbte Lösung wurde weitere 2 $\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden erhitzt, dann mit Benzol verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne verdampft. Das ölige Rohprodukt kristallisierte aus Äther-Hexan, wobei 1 g XIII vom Smp. 180–183° erhalten wurde; nach dem Umkristallisieren aus Benzol Smp. 184–186°²⁴⁾.

b) ²²⁾ Ein Gemisch von 7 g 2-Bromacetamido-4-trifluormethyl-benzophenon (VIII) und 250 ml flüssigem Ammoniak wurde 8 Std. unter Rückfluss (Trockeneis-Kühler) gerührt. Hierauf wurde das Ammoniak abgedampft und der Rückstand in einem Gemisch von Methylenchlorid und Wasser gelöst. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene rohe *2-Aminoacetamido-4-trifluormethyl-benzophenon* ²⁵⁾ wurde für den Ring-

²⁴⁾ Weitere Daten siehe Tabelle 3.

²⁵⁾ Eine Probe wurde einmal aus Petroläther umkristallisiert; Smp. des Präparates: 92–94°.

schluss in 100 ml Äthanol 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, aus Benzol-Petroläther kristallisiert, ergab 2,6 g XIII, Smp. 185–186°²⁴).

2) 7-Trifluormethyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (XIV). – a) Aus V: 2 g 2-Amino-5-trifluormethyl-benzophenon (V) wurden, wie vorstehend beschrieben (s. Herstellung von XIII), mit Glycinester umgesetzt. Die erhaltenen 2,22 g braunes Öl wurden an 30 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe III) chromatographiert. Dabei wurde mit Hexan und Hexan-Äther-(9:1)-Gemisch zunächst Ausgangsmaterial V (0,86 g nach Kristallisation aus Hexan) zurückgewonnen. Das gewünschte Produkt XIV liess sich dann mit Äther eluieren (total 0,36 g amorphes Material). Durch Kristallisation aus Benzol-Hexan erhielt man schliesslich 0,32 g (25%, bezogen auf umgesetztes V) reines XIV, Smp. 203,5–205°²⁴).

b) Aus X: Eine Lösung von 1 g 2-Aminoacetamido-5-trifluormethyl-benzophenon (X) in 10 ml Pyridin wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Der nach dem Eindampfen im Vakuum erhaltene Rückstand lieferte aus Benzol-Hexan 0,852 g reines XIV, Smp. 205–206°, das sich mit dem unter a) erhaltenen Präparat als identisch erwies.

3) 5-(2-Trifluormethyl-phenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (XV). 3 g 2-Aminoacetamido-2'-trifluormethyl-benzophenon (XI) wurden zwecks Ringschluss im offenen Rohr in einem Ölbad von 205° erhitzt, wobei Wasser abgespalten wurde. Kristallisation des glasigen Rohproduktes aus Methanol-Äther lieferte 0,962 g praktisch reines XV, Smp. 182–185°. Die Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand an 60 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe III) chromatographiert. Mit Benzol-Äther-(1:1)-Gemisch konnte neben etwas XI noch 0,97 g rohes XV eluiert werden. Kristallisation aus Äther-Hexan ergab daraus reines XV vom Smp. 187–188°²⁴).

4) 5-(3-Trifluormethyl-phenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (XVI). 2 g 2-Amino-3'-trifluormethyl-benzophenon (II) wurden, wie bei der Herstellung von XIII beschrieben, mit Glycinester-hydrochlorid in Pyridin umgesetzt. Direkte Kristallisation des Rohproduktes ergab 1,45 g rohes XVI, Smp. 200–205°. Letzteres wurde in 20 ml Aceton gelöst und die Lösung durch 5 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe II) filtriert und eingeeengt; nach Zusatz von Benzol kristallisierte reines XVI, Smp. 204–205° (0,85 g; 37%, bezogen auf eingesetztes II)²⁴).

5) 5-(4-Trifluormethyl-phenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (XVII). Aus 2 g 2-Amino-4'-trifluormethyl-benzophenon (III) mit Glycinester, wie bei der Herstellung von XIII beschrieben. Das rohe Reaktionsprodukt lieferte aus Äther-Hexan zwei Fraktionen (1,276 g und 0,34 g, Smp. 216–218° bzw. 213–215°) von schon praktisch reinem XVII (Ausbeute 70%). Durch Umkristallisieren wurde ein reines Präparat vom Smp. 219–220° gewonnen²⁴).

6) 5-(2-Trifluormethyl-phenyl)-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (XVIII). 3,33 g 2-Aminoacetamido-2',5-bis-trifluormethyl-benzophenon (XII) wurden 30 Min. in einem Ölbad von 210° erhitzt, wobei die Reaktionsschmelze unter Abgabe von Wasserdampf anfänglich «kochte». Das nach dem Erkalten erhaltene glasige Rohprodukt wurde in Benzol gelöst und an 100 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe III) chromatographiert. Die Benzol-Äther-(1:1)-Eluate (2,23 g rohes XVIII) wurden zwecks Abtrennung von geringen Mengen XII in Äther gelöst und mit 1N Salzsäure gewaschen. Die Ätherlösung wurde hierauf eingeeengt und bei 0° stehen gelassen, wobei 1,37 g (43%) praktisch reines XVIII vom Smp. 224–226° erhalten wurden. Das durch Umkristallisieren aus Benzol-Hexan hergestellte Analysenpräparat schmolz bei 226–227°²⁴).

5-Phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxide

1) Oxim von 2-Amino-5-trifluormethyl-benzophenon (V). – α -Oxim XIXa: Die Mischung von 26,5 g 2-Amino-5-trifluormethyl-benzophenon (V), 130 ml Äthanol, 16 ml Pyridin und 14 g Hydroxylamin-hydrochlorid wurde 25 Std. unter Rühren und Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die grüne Reaktionslösung wurde hierauf im Wasserstrahlvakuum auf ca. 50 ml eingeeengt und dann gründlich mit Äther extrahiert. Die Ätherlösungen wurden 3mal mit Wasser gewaschen, vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und anschliessend auf ca. 40 ml eingedampft, wobei XIXa auszukristallisieren begann. Man fügte noch 80 ml Benzol hinzu und liess über Nacht bei 0° stehen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgenutscht, mit Hexan gewaschen und im Vakuum bei 50° getrocknet. Man erhielt 13,79 g α -Oxim XIXa vom Smp. 180–183°. Aus der Mutterlauge

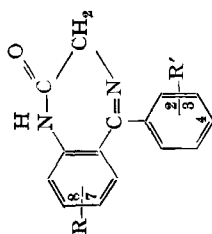


Tabelle 3. Trifluormethyl-substituierte 1,4-Benzodiazepinone

	R	R'	Smp.	Form	UV.-Maxima		Bruttoformel	Mol.-Gew.	Analyse	
					m μ	ϵ				
XIII	8-CF ₃	H	184–186°	Nadeln	223 310	30400 2500	C ₁₆ H ₁₁ ON ₂ F ₃	304,2	Ber. C 63,16 Gef. „ 63,39	H 3,64 „ 3,77 N 9,21% „ 9,25%
XIV	7-CF ₃	H	204–205°	Prismen	222 305	31000 2750	C ₁₆ H ₁₁ ON ₂ F ₃	304,2	Ber. C 63,16 Gef. „ 63,27	H 3,64 „ 3,61 N 9,21% „ 8,68%
XV	H	2-CF ₃	187–188°	Prismen	226 310	33700 2200	C ₁₆ H ₁₁ ON ₂ F ₃	304,2	Ber. C 63,16 Gef. „ 63,19	H 3,64 „ 3,77 N 9,21% „ 9,25%
XVI	H	3-CF ₃	204–205°	flache Nadeln	220 310	33500 2300	C ₁₆ H ₁₁ ON ₂ F ₃	304,2	Ber. C 63,16 Gef. „ 62,88	H 3,64 „ 3,77 N 9,21% „ 9,78%
XVII	H	4-CF ₃	219–220°	Nadeln	230 (Schulter bei 280)	31000	C ₁₆ H ₁₁ ON ₂ F ₃	304,2	Ber. C 63,16 Gef. „ 63,66	H 3,64 „ 3,94 N 9,21% „ 9,28%
XVIII	7-CF ₃	2-CF ₃	226–227°	Platten	223 309	34300 1750	C ₁₇ H ₁₀ ON ₂ F ₆	372,2	Ber. C 54,85 Gef. „ 54,94	H 2,71 „ 2,81 N 7,52% „ 7,49%

konnten weitere 3,61 g XIXa vom Smp. 176–180° gewonnen werden (Totalausbeute 62%). Das durch Umkristallisieren aus Benzol gewonnene Analysenpräparat schmolz bei 182–183°²⁶⁾.

β-Oxim XIXb: Die nach Abtrennung des *α*-Oxims XIXa erhaltene Mutterlauge (siehe oben) wurde vollständig eingedampft. Der Rückstand, aus Benzol-Hexan kristallisiert, ergab 4,75 g Kristalle vom Smp. 109–113°. Letztere stellten ein Gemisch von XIXa und XIXb dar, das durch Chromatographie an 95 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe III) aufgetrennt wurde. Elution mit Benzol lieferte ca. 80% *β*-Oxim XIXb, Smp. 114–118°. Mit Benzol-Äther-(4:1)- und -(1:1)-Gemisch wurden noch ca. 10% *α*-Oxim XIXa erhalten, Smp. 176–178°. – Das tiefer schmelzende *β*-Isomere wurde für die Analyse aus Benzol-Hexan umkristallisiert, wobei der Smp. auf 117–118° anstieg²⁶⁾.

2) ***2-Chlormethyl-4-phenyl-6-trifluormethyl-chinazolin-3-oxid (XX)***. Eine Suspension von 13,79 g *α*-Oxim XIXa (Smp. 177–179°) in 60 ml Eisessig wurde unter Rühren bei Raumtemperatur mit 7,6 ml Chloracetylchlorid versetzt und anschliessend innert 30 Min. auf 70° erwärmt, wobei HCl entwich. Man hielt noch 2½ Std. bei 70° und dampfte dann im Vakuum bei 70° zur Trockne ein. Das Rohprodukt wurde aus 40 ml Äther bei 0° kristallisiert, wobei 12,7 g (72%) XX resultierten; Smp. 148–150°²⁶⁾.

3) ***5-Phenyl-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-4-oxid (XXI)***. 10 g Chinazolin XX wurden in 200 ml Äthanol suspendiert und bei 10–20° mit 20 ml 3N Natronlauge versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf 4 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen, wobei sich eine klare Lösung bildete. Letztere wurde unter Eiskühlung mittels 3N Salzsäure auf pH 4 angesäuert und dann in üblicher Weise mit Äther extrahiert. Dabei resultierten 9,35 g rohes XXI, das aus 25 ml Aceton und 50 ml Hexan 7,96 g (84%) XXI vom Smp. 212–214° (Zers.) lieferte. Das durch Umkristallisieren aus Benzol-Hexan gewonnene Analysenpräparat schmolz bei 217–218°²⁶⁾.

4) ***2-Amino-5-phenyl-7-trifluormethyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid (XXII)***. 500 mg Chinazolin XX wurden mit 10 ml NH₃-gesättigtem Methanol 5 Tage bei 20° stehengelassen, wobei eine viskose Lösung erhalten wurde. Das durch Ätherextraktion in üblicher Weise gewonnene Rohprodukt lieferte aus Methanol 385 mg (81,5%) XXII, Smp. 236–238°. Umkristallisation aus Methanol lieferte ein Analysenpräparat vom Smp. 240–242°²⁶⁾.

Tabelle 4. Verbindungen XIX–XXIV

	Smp.	Farbe, Form	UV.-Maxima		Bruttoformel	Mol.- Gew.	Analyse		
			mμ	ε					
XIXa	182–183°	Nadeln	249 290	22400 Schulter	C ₁₄ H ₁₁ ON ₂ F ₃	280,2	Ber. C 60,00 Gef. „ 60,29	H 3,96 „ 3,76	N 10,00% „ 9,99%
XIXb	117–118°	Platten	237,5 332	31500 5100	C ₁₄ H ₁₁ ON ₂ F ₃	280,2	Ber. C 60,00 Gef. „ 59,67	H 3,96 „ 3,97	N 10,00% „ 9,85%
XX	148–150°	gelbe Nadeln	222 269 373	24500 23500 3400	C ₁₆ H ₁₀ ON ₂ ClF ₃	338,7	Ber. C 56,73 Gef. „ 57,08	H 2,98 „ 3,22	N 8,27% „ 8,25%
XXI	217–218°	Nadeln	237 311	28300 10500	C ₁₆ H ₁₁ O ₂ N ₂ F ₃	320,3	Ber. C 60,00 Gef. „ 60,42	H 3,46 „ 3,60	N 8,75% „ 8,43%
XXII	240–242°	Nadeln	242 265	25400 32300	C ₁₆ H ₁₂ ON ₂ F ₃	319,3	Ber. C 60,19 Gef. „ 60,65	H 3,79 „ 3,70	N 13,16% „ 12,91%
XXIII	264–265°	Prismen	247 269	24000 32300	C ₁₇ H ₁₄ ON ₂ F ₃	333,3	Ber. C 61,26 Gef. „ 61,39	H 4,23 „ 4,18	N 12,61% „ 11,96%
XXIV	184–186°	Prismen	239 310	25000 10300	C ₁₇ H ₁₃ O ₂ N ₂ F ₃	334,2	Ber. C 61,08 Gef. „ 61,53	H 3,92 „ 3,89	N 8,38% „ 8,36%

²⁶⁾ Weitere Daten siehe Tabelle 4.

5) *2-Methylamino-5-phenyl-7-trifluormethyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid* (XXIII). 500 mg Chinazolin XX wurden 5 Std. bei Raumtemperatur mit 10 ml einer 40-proz. Lösung von Methylamin in Methanol stehengelassen, wobei eine klare Lösung entstand. Das in gewohnter Weise durch Ätherextraktion gewonnene rohe Reaktionsprodukt wurde aus Äther-Hexan kristallisiert und lieferte 418 mg (85%) XXIII, Smp. 264–265°²⁶⁾.

6) *1-Methyl-5-phenyl-7-trifluormethyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-4-oxid* (XXIV). 6,4 g XXI wurden zunächst mit 1,2 g Natriummethylat in 130 ml abs. Benzol 5 Min. unter Rückfluss gekocht. Zur abgekühlten Reaktionslösung gab man hierauf eine Lösung von 2 ml Dimethylsulfat in 20 ml Benzol, wobei sich ein Niederschlag bildete. Das Ganze wurde dann 1 Std. unter Rückfluss gekocht, abgekühlt und mit Äther wie üblich extrahiert und aufgearbeitet. Das resultierende Rohprodukt, ein gelber Schaum, konnte aus Aceton-Hexan-Äther kristallisiert werden, wobei sich 1,456 g XXIV vom Smp. 179–182° gewinnen liessen. Die Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand, aus Benzol-Hexan kristallisiert, ergab weitere 3,283 g XXIV vom Smp. 175–177° (Totalausbeute 71%). Umkristallisation aus Benzol-Hexan lieferte ein Analysenpräparat vom Smp. 184–186°²⁶⁾.

Die IR.- und UV.-Spektren wurden in unseren physikalisch-chemischen Laboratorien (Leiter Dr. A. MOTCHANE) von S. TRAIMAN und Dr. V. TOOME aufgenommen. Die Analysen und Molekulargewichtsbestimmungen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter Leitung von Dr. AL STEYERMARK ausgeführt.

SUMMARY

Several new *o*-amino-trifluoromethyl-benzophenones have been synthesized. Their conversion into 1,4-benzodiazepine derivatives is described.

Research Laboratories

HOFFMANN-LA ROCHE Inc., Nutley, N. J., USA

259. Synthèses dans la série de la griséofulvine

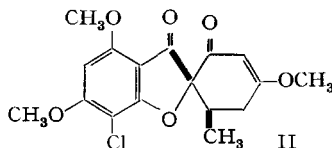
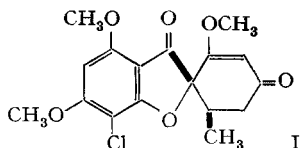
4^e communication^{1) 2)}

Synthèse d'analogues de la griséofulvine

par M. Gerecke, E. Kyburz, C. v. Planta et A. Brossi

(11 V 62)

Dans une communication précédente³⁾, nous avons publié une synthèse totale de la griséofulvine racémique (I), ainsi que de l'acide (+)-griséofulvique naturel⁴⁾.



¹⁾ 3^e communication Helv. 45, 813 (1962); 5^e communication Helv. 45, 1292 (1962).

²⁾ Le présent travail a fait l'objet d'une communication (par E. K.) au IX^e Congrès national de la Società Chimica Italiana, tenu conjointement avec la Société Suisse de Chimie, le 29 mai à Naples.

³⁾ 1^{re} communication Helv. 43, 1444, 2071 (1960).

⁴⁾ D'autres synthèses de la griséofulvine ont été publiées par A. C. DAY, J. NABNEY & A. I. SCOTT, J. chem. Soc. 1961, 4067; C. H. KUO, R. D. HOFFSOMMER, H. L. SLATES, D. TAUB & N. L. WENDLER, Chemistry & Ind. 1960, 1627, ainsi que G. STORK & M. TOMASZ, J. Amer. chem. Soc. 84, 310 (1962).