

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 595–606 (1984)

## Amphiphile Verbindungen, 1. Mitt.

## Zur Synthese von 1-Aryl-, 1-Aroyl- und 1-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepinen

Jochen Lehmann\* und Georgia Kraft

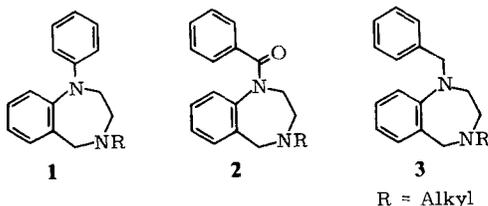
Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1  
Eingegangen am 6. April 1983

Die Cyclisierung der chloracetylierten Diphenylaminocarbonsäureester **4a**, **c**, **d** mit *n*-Propyl- und Benzylamin und anschließende  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion führen zu den 1-Aryl-1,4-benzodiazepinen **1a–d**. Die desalkylierte Verbindung **1e** kann durch selektive Hydrogenolyse aus **1a** erhalten werden. Die Homologen **11a**, **b**, **e**, **f** von **1** können durch Aroylierung und  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion ausgehend von **9** dargestellt werden.

## Amphiphilic Compounds, I: Synthesis of 1-Aryl-, 1-Aroyl- and 1-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepines

Cyclisation of the methyl 2-[chloroacetyl(phenyl)amino]benzoates **4a**, **c**, **d** with *n*-propyl- or benzylamine, followed by reduction with  $\text{LiAlH}_4$  leads to the 1-aryl-1,4-benzodiazepines **1a–d**. The dealkylated compound **1e** is available by selective hydrogenolysis of **1a**. The homologues **11a**, **b**, **e**, **f** of **1** can be synthesized from **9** by aroylation and reduction with  $\text{LiAlH}_4$ .

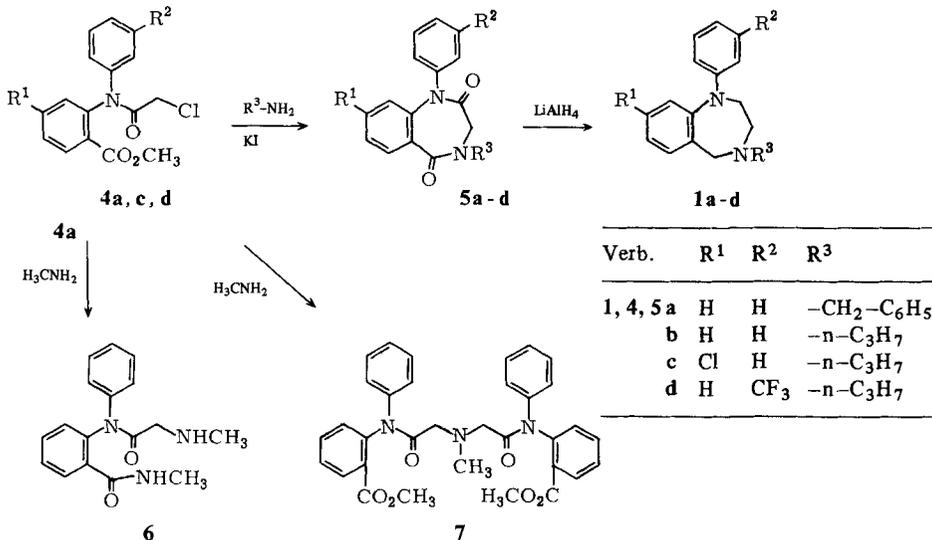
Die Amphiphilie vieler Wirkstoffe besteht in der räumlich getrennten Anordnung von zwei aromatischen Ringen einerseits und einer aliphatischen Aminogruppe andererseits. Unserer Ansicht nach sind 1,4-Benzodiazepine wie **1**, **2** und **3** strukturelle, möglicherweise auch pharmakologische Bindeglieder zwischen offenkettigen Vertretern dieser Wirkstoffgruppe und cyclischen Pharmaka wie z. B. Nomifensin, Nefopam und auch Chlordiazepoxid. Über die Synthese einiger Derivate der Strukturen **1–3** soll nachfolgend berichtet werden.



## 4-Alkyl-1-aryl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepine

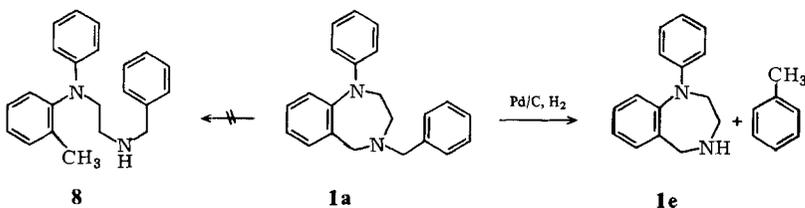
Feet und Sunder<sup>1)</sup> wie auch Iacobelli und Mitarb.<sup>2)</sup> gelang die Darstellung des Benzodiazepindions **5** mit  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$  durch Behandlung von *N*-Bromacetyl-*N*-phenyl-anthranil-säuremethylester mit gasförmigem Ammoniak. Umsetzungen mit Aminen wurden nicht beschrieben. Weber<sup>3)</sup> und Mitarb.

synthetisierten auf anderem Weg mehrere Verbindungen der allgemeinen Struktur **5** und stellten bei ihnen sedative und antikonvulsive Eigenschaften fest.



Wir erhalten die bislang nicht beschriebenen Benzodiazepindione **5a-d** in Ausbeuten von 37 bis 46 % durch Umsetzung von **4a, c, d** mit n-Propylamin bzw. Benzylamin in Gegenwart von Kaliumiodid. Bei Versuchen, mit der äquimolaren Menge gasförmigen Methylamins umzusetzen, konnte stets nur das 2 : 1-Produkt **7** isoliert werden, was im übrigen zeigt, daß die Chloracetylgruppe der Ort des primären Aminangriffs ist. Mit überschüssigem Methylamin entsteht **6**.

Die Zielverbindungen **1a-d** können schließlich durch LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von **5a-d** dargestellt werden.

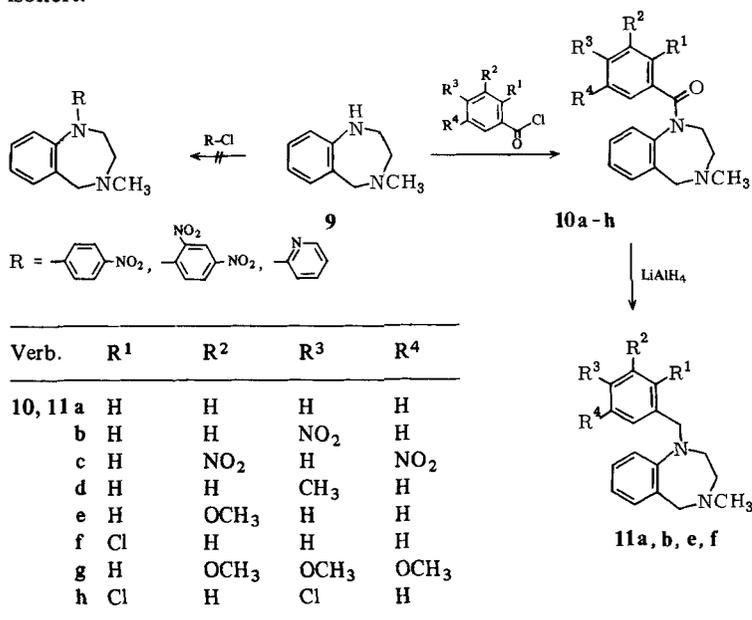


**1a** besitzt eine cyclische und eine offenkettige Benzylamin-Gruppierung. In Analogie zu vergleichbaren Verbindungen kann die hydrogenolytische Aufspaltung einer Benzyl-N-Bindung zu **8** oder **1e** führen. Tatsächlich entsteht wie gewünscht selektiv **1e**.

### 1-Benzyl-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepine

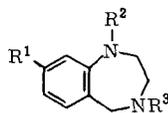
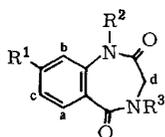
Die Ausgangsstoffe **4** wurden durch Ullmann-Reaktion aus 2-Chlorbenzoesäuren und Anilinen, anschließende Veresterung und Chloracetylierung hergestellt. Im Einklang mit Literaturangaben<sup>4)</sup> fanden wir, daß hier die Ullmann-Reaktion im Hinblick auf die

Variation der Anilinkomponente (Nitro- und Chloraniline) in der Praxis recht unbefriedigend verläuft. Deshalb versuchten wir, weitere Substituentenvariation durch Umsetzung von **9** mit elektronenarmen Arylchloriden zu erreichen. Dies gelingt nicht. Auch nach Variation der Versuchsbedingungen und Zusätzen wie Kaliumhydroxid, Natriumacetat und geschmolzenem Zinkbromid werden stets die Ausgangsstoffe unverändert isoliert.



Dagegen gelingt es leicht, einen zweiten aromatischen Rest durch Acylierung von **9** mit substituierten Benzoesäurechloriden einzuführen. Wir erhalten so **10a-h**. Die  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion einer Auswahl von Aroyl-benzodiazepinen führt zu der zweiten Zielgruppe von Verbindungen **11a, b, e, f**. Die IR- und  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten aller dargestellten Benzodiazepine sind in Tab. 1 aufgeführt. Zu den NMR-Spektren sei lediglich angemerkt, daß in allen Benzodiazepinen mit Amidgruppierung **5a-d, 10a-h** die Beweglichkeit des Ringsystems soweit eingeschränkt ist, daß in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren die Signale der im Ring – Protonen d in **5a-d**, Protonen c in **10a-h** – oder im benzyliischen Substituenten – Proton e in **5a** – vorhandenen Methylprotonen bei Raumtemperatur als AB-System mit Kopplungskonstanten von ca. 15 Hz auftreten. Dagegen erscheinen in den reduzierten Verbindungen **1a-e, 11a-f** die benzyliischen Methylengruppen als Singulett-signale. Bemerkenswert ist auch die erhebliche, lösungsmittelabhängige Inäquivalenz der Methylenprotonen in **5a** sowohl innerhalb der Methylengruppe mit  $\Delta\delta_{\text{H}^d\text{H}^d''}$  (ppm) = 0.32 ( $\text{CDCl}_3$ ), 0.51 ( $\text{DMSO-d}_6$ ) und  $\Delta\delta_{\text{H}^e\text{H}^e''}$  (ppm) = 1.08 ( $\text{CDCl}_3$ ), 0.44 ( $\text{DMSO-d}_6$ ), als auch im gegenseitigen Vergleich mit  $\Delta\delta_{\text{H}^d\text{H}^e}$  (ppm) = 0.90 ( $\text{CDCl}_3$ ), 0.75 ( $\text{DMSO-d}_6$ ), bei nahezu identischer chemischer Verschiebung der dazugehörigen Kohlenstoffsignale im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum mit  $\delta$  (ppm) Cd und Ce = 50.57 und 51.09 ( $\text{CDCl}_3$ ).

**Tab. 1:** Spektroskopische Daten der dargestellten 1,4-Benzodiazepine,  $^1\text{H-NMR}$  (TMS  $\delta = 0$  ppm), IR ( $\text{cm}^{-1}$ , in KBr)

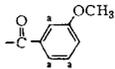
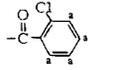
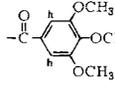
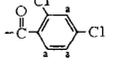
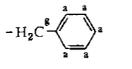
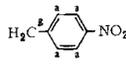
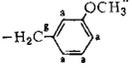
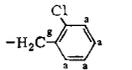


Verb.	Lösungsm.	5a - d		1a - e, 10a - h, 11a - f		
		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	H <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>
5a	CDCl <sub>3</sub> DMSO-d <sub>6</sub>	H <sup>c</sup>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>c</sup>	-CH <sub>2</sub> <sup>e</sup> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>c</sup>	7.8mc 7.7-7.9m	6.8-7.0m 6.6-6.9m
b	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>c</sup>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>c</sup>	-CH <sub>2</sub> <sup>e</sup> -CH <sub>2</sub> <sup>f</sup> -CH <sub>3</sub> <sup>g</sup>	7.9mc	6.7-7.0m
c	CDCl <sub>3</sub>	Cl	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>c</sup>	-CH <sub>2</sub> <sup>e</sup> -CH <sub>2</sub> <sup>f</sup> -CH <sub>3</sub> <sup>g</sup>	7.8d (J=8.0Hz)	6.75d (J=2.0HZ)
d	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>c</sup>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> <sup>e</sup> -CH <sub>2</sub> <sup>f</sup> -CH <sub>3</sub> <sup>g</sup>	7.8-8.0m	6.6-6.9m
1a	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		-CH <sub>2</sub> <sup>f</sup> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>a</sup>	7.0-7.4 <sup>1)</sup>	6.6-6.8 <sup>1)</sup>
b	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		-CH <sub>2</sub> <sup>f</sup> -CH <sub>2</sub> <sup>g</sup> -CH <sub>2</sub> <sup>h</sup>	6.5-6.9 <sup>1)</sup>	6.5-6.9 <sup>1)</sup>
c <sup>4)</sup>	DMSO-d <sub>6</sub>	Cl		-CH <sub>2</sub> <sup>f</sup> -CH <sub>2</sub> <sup>g</sup> -CH <sub>3</sub> <sup>h</sup>	6.7-7.1 <sup>1)</sup>	6.7-7.1 <sup>1)</sup>
d	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		-CH <sub>2</sub> <sup>f</sup> -CH <sub>2</sub> <sup>g</sup> -CH <sub>3</sub> <sup>h</sup>	6.0-7.6 <sup>1)</sup>	6.5-7.0 <sup>1)</sup>
e <sup>4)</sup>	DMSO-d <sub>6</sub>	H <sup>a</sup>		H <sup>e</sup>	7.0-7.7 <sup>1)</sup>	6.6-6.5
10a	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		CH <sub>3</sub> <sup>f</sup>	6.8-7.3 <sup>1)</sup>	6.5-6.8m
b	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		CH <sub>3</sub> <sup>f</sup>	6.9-8.2 <sup>1)</sup>	6.5-6.9m
c	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		CH <sub>3</sub> <sup>f</sup>	6.8-7.5 <sup>1)</sup>	6.5-6.8m
d	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		CH <sub>3</sub> <sup>f</sup>	6.8-7.4 <sup>1)</sup>	6.5-6.8m

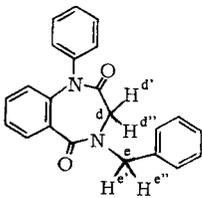
1) Überlagerte Signale; 2) AB-System; 3) Mit D<sub>2</sub>O austauschbar; 4) Hydrochlorid

H <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>h</sup>	IR
7.0-7.4 <sup>1)</sup>	4.07d <sup>2)</sup> 3.75d	5.35d <sup>2)</sup> 4.27d				1690/1630
7.0-7.6 <sup>1)</sup>	4.29d <sup>2)</sup> 3.78d	5.02d <sup>2)</sup> 4.58d				
7.0-7.5 <sup>1)</sup>	4.21d <sup>2)</sup> 3.78d	3.69t	1,73mc	0.91t		1685/1630
7.1-7.6 <sup>1)</sup>	4.21d <sup>2)</sup> 3.80d	3.68t	172mc	0.93t		1700/1635
7.1-7.6 <sup>1)</sup>	4.21d <sup>2)</sup> 3.75d	3.67t	1.72mc	0.91		1695/1635
3.69s	2.8-3.1m	3.6-3.9m	3.59s			1690/1485
3.69s	2.8-3.1m	3.6-3.9m	2.2-2.6m	1.2-1.8m	0.87t	2430/1590/1490 <sup>4)</sup>
4.29s	2.8-3.6 <sup>1)</sup>	4.0mc	2.8-3.6 <sup>1)</sup>	1.4-2.2m	0.89t	2480/1590 <sup>4)</sup> 1570/1490
3.66s	2.8-3.1m	3.5-3.8m	2.3-2.7m	1.2-1.9m	0.87t	1590/1485
4.07s	3.1-3.4m	3.8-4.2m	9.4s <sup>3)</sup>			2905/2705/2615 <sup>4)</sup> 2500/1585/1570 1490
3.89 <sup>2)</sup>	3.03mc <sup>1)</sup>	3.03mc <sup>1)</sup>	2.39s			2380/1640 <sup>4)</sup>
3.90 <sup>2)</sup>	3.07mc <sup>1)</sup>	3.07mc <sup>1)</sup>	2.41s			2370/1645 <sup>4)</sup>
4.01 <sup>2)</sup>	3.16mc <sup>1)</sup>	3.16mc <sup>1)</sup>	2.49s	8.88mc	8.30mc	3090/2930/2550 <sup>4)</sup> 2460/1660/1535
3.89 <sup>2)</sup>	3.04mc <sup>1)</sup>	3.04mc <sup>1)</sup>	2.45s	2.28s		2350/1640 <sup>4)</sup>

Fortsetzung Tab. 1

Verb.	Lösungsm.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	H <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>
e	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		CH <sub>3</sub> <sup>f</sup>	6.6–7.4 <sup>1)</sup>	6.6–7.4 <sup>1)</sup>	3.88 <sup>2)</sup>
f	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		CH <sub>3</sub> <sup>f</sup>	6.8–7.5 <sup>1)</sup>	6.8–7.5 <sup>1)</sup>	3.89 <sup>2)</sup>
g	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		CH <sub>3</sub> <sup>f</sup>	6.8–7.5m	6.6–6.8m	3.89 <sup>2)</sup>
h	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		CH <sub>3</sub> <sup>f</sup>	6.8–7.5 <sup>1)</sup>	6.8–7.5 <sup>1)</sup>	3.88 <sup>2)</sup>
11a	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		CH <sub>3</sub> <sup>f</sup>	6.7–7.5 <sup>1)</sup>	6.7–7.5 <sup>1)</sup>	3.79 <sub>s</sub>
b	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		CH <sub>3</sub> <sup>f</sup>	6.7–8.0 <sup>1)</sup>	6.7–8.0 <sup>1)</sup>	3.80 <sub>s</sub>
e	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		CH <sub>3</sub> <sup>f</sup>	6.7–7.4 <sup>1)</sup>	6.7–7.4 <sup>1)</sup>	3.79 <sup>1)</sup>
f	CDCl <sub>3</sub>	H <sup>a</sup>		CH <sub>3</sub> <sup>f</sup>	6.7–7.5 <sup>1)</sup>	6.7–7.5 <sup>1)</sup>	3.78 <sub>s</sub>

1) Überlagerte Signale; 2) AB-System; 3) Mit D<sub>2</sub>O austauschbar; 4) Hydrochlorid



5a

### Pharmakologie

Vertreter der Verbindungsklassen **1**, **10** und **11** werden zur Zeit pharmakologisch geprüft. Erste Ergebnisse liegen bisher nur von der Verbindungsklasse **1** vor. Sie weisen auf zentral sedierende Wirkung dieser Verbindungen hin (*Irwin-Test*). Sollten sie interessant sein, so werden wir die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen demnächst in größerem Zusammenhang veröffentlichen.

H <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>h</sup>	IR
3.04mc <sup>1</sup> )	3.04mc <sup>1</sup> )	2.40s	3.62s		2350/1645 <sup>4</sup> )
3.11mc <sup>1</sup> )	3.11mc <sup>1</sup> )	2.40s			2380/1645 <sup>4</sup> )
3.04mc <sup>1</sup> )	3.04mc <sup>1</sup> )	2.42s	3.60(6H) 3.79(3H)	6.47	2940/2590 <sup>4</sup> ) 1645/1580
3.10mc <sup>1</sup> )	3.10mc <sup>1</sup> )	2.39s			2370/1640 <sup>4</sup> )
2.5–2.8m	2.8–3.1m	2.32s	4.31s		2300/1600 <sup>4</sup> )
2.6–3.8m	2.9–3.1m	2.36s	4.40s		2370/1600 <sup>4</sup> )
2.6–2.8m	2.9–3.1m	2.33s	4.30s	3.79 <sup>1</sup> )	2270/1600 <sup>4</sup> )
2.6–2.9m	2.9–3.2m	2.33s	4.42		2320/1600 <sup>4</sup> )

Frau *Georgia Kraft* dankt der Konrad-Adenauer-Stiftung für die Gewährung eines Promotionsstipendiums.

### Experimenteller Teil

*Schmp.*: Kofler Heizbank, nicht korr.; *IR-Spektren*: Beckmann IR 8, IR 33 (KBr); <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR: Varian EM 360 A und CFT-20, TMS als Stand., in CDCl<sub>3</sub> und DMSO-d<sub>6</sub>; *Elementaranalysen*: Dr. F. und E. Pascher, CHN-Autoanalyzer Chem. Inst. d. Univ. Bonn.

#### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der N-Phenylanthranilsäureester

0.16 mol N-Aryl-anthranilsäure<sup>5</sup>) werden mit 750 ml Methanol und 12.5 ml konz. Schwefelsäure 12 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann entfernt man das MeOH i. Vak., nimmt in 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung auf, extrahiert mit 3 × 50 ml Ether, wäscht die vereinigten Etherphasen mit 2 × 50 ml 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Nach Eindampfen i. Vak. wird fraktioniert bzw. aus Petrolether umkristallisiert.

#### N-Phenylanthranilsäuremethylester (12a)

Ausb.: 29.4 g = 81 % d. Th. vom Schmp. 58°. (Lit.<sup>6</sup>): 75 % d. Th. vom Schmp. 58.5°).

**4-Chlor-N-phenylanthranilsäuremethylester (12c)**

Ausb.: 34.9 g = 83 % d. Th. vom Sdp.<sub>1.25</sub> = 183°. (Lit.<sup>7)</sup>: 86 % d. Th. vom Sdp.<sub>0.2</sub> = 168–170°).

**N-(3-Trifluormethylphenyl)-anthranilsäuremethylester (12d)**

Ausb.: 40.6 g = 86 % d. Th. vom Sdp.<sub>1.25</sub> = 145° (Lit.<sup>8)</sup>: 79 % d. Th. vom Sdp.<sub>0.2</sub> = 135–140°).

**Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der N-Chloracetyl-N-phenylanthranilsäuremethylester 4a, c, d**

0.025 mol **12** werden in 20 ml Benzol gelöst bzw. suspendiert. Man tropft 3.4 g (0.03 mol) Chloracetylchlorid hinzu, rührt 48 h bei Raumtemp. und destilliert anschließend Benzol und überschüssiges Chloracetylchlorid i. Wasserstrahlvak. ab. Der Rückstand wird i. Feinvak. fraktioniert, bzw. aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

**N-Chloracetyl-N-phenylanthranilsäuremethylester (4a)**

Aus **12a** farblose Kristalle vom Schmp. 81°. Ausb.: 66 % d. Th. IR: 1725, 1690, 1680 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.8–8.1 (m, 1H, arom.), 7.1–7.8 (mc, 8H, arom.). C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub> (317.6) Ber. C 63.2 H 4.60 N 4.6 Gef. C 64.0 H 4.48 N 4.7.

**4-Chlor-N-chloracetyl-N-phenylanthranilsäuremethylester (4c)**

Aus **12c** farblose Kristalle vom Schmp. 131°. Ausb.: 79 % d. Th. IR: 1720, 1690 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.89 (d, J = 8Hz, 1H, arom.), 6.9–7.6 (m, 7H, arom.). C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (338.0) Ber. C 56.9 H 3.85 N 4.1 Gef. C 56.9 H 3.85 N 4.1.

**N-Chloracetyl-N-(3-trifluormethylphenyl)-anthranilsäuremethylester (4d)**

Aus **12d** farbloses Öl vom Sdp.<sub>1.25</sub> = 186°. Ausb.: 79 % d. Th. IR: 1720, 1690 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.8–8.1 (m, 1H, arom.), 7.0–7.8 (m, 7H, arom.). C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> (371.6) Ber. C 54.9 H 3.50 N 3.8 Gef. C 54.8 H 3.43 N 3.9.

**Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der****4-Alkyl-1-aryl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dione 5a–d**

0.02 mol **4**, 0.02 mol des primären Amins, 2 g (0.02 mol) Triethylamin und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden in 20 ml Toluol 48 h auf 100° erwärmt. Danach entfernt man das Toluol i. Vak., nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft erneut i. Vak. zur Trockne ein. Den Rückstand kristallisiert man aus Diisopropyl-ether/Ethylacetat um. Man erhält **5a–d** als farblose, kristalline Feststoffe. Analytische Daten s. Tab. 2.

**N,N'-(3-Aza-3-methylglutaryl)-N,N'-diphenyl-dianthranilsäuremethylester (7)**

15.9 g (0.05 mol) **4a**, 5.05 g (0.05 mol) Triethylamin und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden in 40 ml Benzol aufgenommen und mit einer benzol. Methyaminlösung, hergestellt durch Einleiten von 1.55 g Methyamin in 20 ml Benzol, versetzt. Man rührt 24 h bei Raumtemp. und arbeitet dann wie unter **5a–d** auf. Aus Isopropanol/Petrolether erhält man 9.5 g (34 % d. Th.) **7** als farblosen Feststoff vom Schmp. 119°. IR: 1720, 1680 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.50 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.43 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 7.7–7.8 (m, 2H, arom.), 6.9–7.7 (mc, 16H, arom.). C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (565.6) Ber. C 70.1 H 5.52 N 7.4 Gef. C 70.1 H 5.65 N 7.4.

*N*-(Methylaminoacetyl)-*N*-phenylanthranilsäure-*N'*-methyamid (**6**)

6.4 g (0.02 mol) **4a** löst man in 300 ml Methanol, leitet Methylamin bis zur Sättigung ein und läßt bei Raumtemp. 12 h stehen. Man entfernt das Methanol i. Vak., nimmt in Wasser auf und saugt das Rohprodukt ab. Aus Methylchlorid/Ether 3.6 g = 60 % d. Th. als farblosen Feststoff vom Schmp. 182°. IR: 3250, 1715, 1710, 1615, 1595 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2.74 (d, 3H, CO-N-CH<sub>3</sub>), 3.03 (s, 3H, C-N-CH<sub>3</sub>), 4.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.3 (mc, 1H, arom.), 6.8–7.5 (m, 8H, arom.). C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (297.4) Ber. C 68.7 H 6.44 N 14.1 Gef. C 68.5 H 6.24 N 14.1.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 4-Alkyl-1-aryl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepine 1a–d*

3.0 g LiAlH<sub>4</sub> und 2.0 g Benzodiazepindion **5** werden in 60 ml absol. Ether unter Rühren und Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach 48 h wird mit wenig Wasser so hydrolysiert, daß ein leicht filtrierbares System entsteht, das Filtrat über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man entweder aus Petrolether um (**1a**) oder nimmt in Ether auf und fällt durch Einleiten von trockenem HCl das Hydrochlorid, welches aus Aceton/Ethanol umkristallisiert wird (**1b, c**). Die Bildung von **1d** kann anhand der öligen freien Base spektroskopisch belegt werden. Ein analysenreines Produkt konnte hier jedoch nicht isoliert werden. Analytische Daten s. Tab. 2.

*1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin (1e)*

0.5 g Pd/C 5 % werden in wenig Ethanol vorhydriert und mit einer Lösung von 0.63 g (2 mmol) **1a** in 20 ml Ethanol und 2 ml 2 N-ethanol. HCl versetzt. Man hydriert bei Raumtemp. und Normaldruck. Nach 5 h sind 56 ml Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert, entfernt das Ethanol i. Vak. und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol/Ether um. 0.49 g = 94 % d. Th. **1e** – Hydrochlorid als farbloser Feststoff. Analytische Daten s. Tab. 2.

*4-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin (9)*

Eine Mischung von 32.6 g (0.2 mol) Isatosäureanhydrid, 27.7 g (0.2 mol) Sarkosinmethylester-Hydrochlorid<sup>9</sup> und 150 ml Pyridin wird 7 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und anschließend kalt gestellt. 4-Methyl-3,4-dihydro-1H-benzodiazepin-2,5-dion kristallisiert als farbloser Feststoff aus, wird mit Wasser und wenig Ethanol gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 22.1 g (58 % d. Th.) vom Schmp. 248° (Lit.<sup>10</sup>): 52 % vom Schmp. 243–246°.

Eine Lösung von 19.0 g (0.1 mol) des so erhaltenen Dions in wenig THF wird zu einer Suspension von 10.0 g LiAlH<sub>4</sub> in 200 ml trockenem THF gegeben und 6 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Es wird noch 2 h bei Raumtemp. gerührt, danach wie üblich hydrolysiert, das Filtrat über Magnesium getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl nimmt man in Ether auf und fällt durch Einleiten von trockenem HCl-Gas **9** als farbloses Dihydrochlorid. Aus Ethanol/Ether 20.4 g = 87 % d. Th. vom Schmp. 215° (Lit.<sup>11</sup>): 92 % vom Schmp. 210–214.8°.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der**1-Aroyl-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepine 10a–h*

4.7 g (0.02 mol) des Dihydrochlorids von **9** werden in wenig Natriumcarbonatlösung aufgenommen und durch Ausschütteln mit 2 × 20 ml Chloroform die freie Base isoliert. Zu der über Magnesiumsulfat getrockneten Lösung von **9** in Chloroform tropft man 0.02 mol des entsprechenden Säurechlorids in wenig Chloroform. Die Lösung erwärmt sich dabei. Man rührt 6 h bei Raumtemp., entfernt das Chloroform i. Vak. und kristallisiert das zurückbleibende Hydrochlorid aus Ethanol um. Analytische Daten s. Tab. 2.

Zur Aufnahme der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und für die nachfolgend beschriebene Reduktion mußte die freie Base isoliert werden.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der*

*1-Benzyl-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepine 11a, b, e, f*

0.01 mol **10** werden in 20 ml THF gelöst und zu einer Suspension von 3.0 g  $\text{LiAlH}_4$  in 20 ml THF getropft. Man erhitzt unter Rühren und Rückfluß 24 h zum Sieden und arbeitet wie bei **1a-d** beschrieben auf. Den öligen Rückstand nimmt man in Ether auf und fällt durch Einleiten von trockenem HCl das farblose, kristalline Dihydrochlorid, welches aus Ethanol/Ether umkristallisiert wird. Analytische Daten s. Tab. 2.

**Tab. 2:** Analytische Daten der dargestellten 1,4-Benzodiazepine

Verbindung	Ausb. %	Schmp. <sup>o</sup>	Summenf. (Molmasse)	Ber. Gef.	C	H	N
4-Benzyl-1-phenyl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion ( <b>5a</b> )	46	140	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (342.4)	77.2 77.0	5.30 5.29	8.2	8.2
1-Phenyl-4-n-propyl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion ( <b>5b</b> )	37	129	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (294.3)	73.5 73.3	6.16 6.24	9.5	9.4
8-Chlor-1-phenyl-4-n-propyl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion ( <b>5c</b> )	36	145	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (328.8)	65.7 65.5	5.22 5.13	8.5	8.3
4-n-Propyl-1-(3-trifluormethylphenyl)-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion ( <b>5d</b> )	41	128	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (362.4)	63.0 63.2	4.74 4.60	7.7	7.6
4-Benzyl-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin ( <b>1a</b> )	40	61	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (314.4)	84.0 84.0	7.05 7.11	8.9	8.9
1-Phenyl-4-n-propyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-Hydrochlorid ( <b>1b</b> )	77	201	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2$ (302.9)	71.4 70.9	7.67 7.61	9.3	9.1
8-Chlor-1-phenyl-4-n-propyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-Hydrochlorid ( <b>1c</b> )	62	225	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (337.3)	64.1 64.2	6.59 6.58	8.3	8.1
1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-Hydrochlorid ( <b>1e</b> )	94	210	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$ (260.8)	69.1 69.0	6.58 6.60	10.7	10.8
1-Benzoyl-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-Hydrochlorid ( <b>10a</b> )	76	241	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$ (302.8)	67.4 66.9	6.34 6.40	9.3	9.2
4-Methyl-1-(4-nitrobenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-Hydrochlorid ( <b>10b</b> )	75	238	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (347.8)	58.7 58.5	5.23 5.20	12.1	12.1

Fortsetzung der Tab.. 2

Verbindung	Ausb. %	Schmp <sup>o</sup>	Summenf. (Molmasse)	Ber. Gef.	C	H	N
1-(3,5-Dinitrobenzoyl)-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-Hydrochlorid (10c)	81	260	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> (392.8)	52.0 51.7	4.37 4.10	14.3 14.4	
4-Methyl-1-(4-tolyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-Hydrochlorid (10d)	82	235	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O (316.9)	68.2 58.2	6.69 6.79	8.8 8.6	
1-(3-Methoxybenzoyl)-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-Hydrochlorid (10e)	80	263	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O (332.9)	65.0 64.7	6.37 6.51	8.4 8.3	
1-(2-Chlorbenzoyl)-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-Hydrochlorid (10f)	81	215	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (337.3)	60.5 60.0	5.39 5.39	8.3 8.2	
4-Methyl-1-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-Hydrochlorid (10g)	83	244	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (392.9)	61.1 60.7	6.43 6.49	7.1 7.0	
1-(2,4-Dichlorbenzoyl)-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-Hydrochlorid (10h)	79	236	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O (371.7)	54.9 54.9	4.62 4.67	7.5 7.5	
1-Benzyl-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-Dihydrochlorid (11a)	64	138	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (325.3)	62.8 63.6	6.83 7.03	8.6 8.7	
4-Methyl-1-(4-nitrobenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-Dihydrochlorid (11b)	77	283	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (370.3)	55.1 55.0	5.73 5.70	11.3 11.2	
1-(3-Methoxybenzyl)-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-Dihydrochlorid (11e)	77	125	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (355.3)	60.8 61.1	6.82 7.00	7.9 7.8	
1-(2-Chlorbenzyl)-4-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-Dihydrochlorid (11f)	76	165	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (359.8)	56.8 56.9	5.90 5.86	7.8 7.9	

**Literatur**

- 1 P. Peet und S. Sunder, J. Heterocycl. Chem. 14, 561 (1977).
- 2 J. Iacobelli, M. Uskokovic und W. Wenner, J. Heterocycl. Chem. 2, 323 (1965).
- 3 K. Weber et al., Deutsch. Offenl. 1,810,423; C.A. 72, 43753b (1970).
- 4 A. Burkartsmaier und E. Mutschler, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 161 (1978) und 309, 228 (1976).
- 5 F. Ullmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 36, 2382 (1903).
- 6 H. Goldstein und G. Huser, Helv. Chim. Acta 27, 616 (1944).
- 7 I. Molnar et al., Helv. Chim. Acta 48, 1782 (1965).
- 8 Parke, Davis & Co. (Erf. E. M. Jones), Franz. Pat. Fr.M 2948, 1964; C.A. 63, 8269h (1965).
- 9 R. G. Webb, M. W. Haskell und C. H. Stammer, J. Org. Chem. 34, 576 (1969).
- 10 D. H. Kim, J. Heterocycl. Chem. 12, 1323 (1975).
- 11 P. M. Carabateas und L. S. Harris, J. Med. Chem. 9, 6 (1966).

[Ph 779]

---

 Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 606–609 (1984)
**Untersuchungen an 1,4-Naphthochinonen, 7. Mitt.<sup>1)</sup>****C-Methylierung von 1,4-Naphthochinonen**

Gotthard Wurm\* und Uwe Geres

 Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, D-1000 Berlin 33  
 Eingegangen am 7. April 1983

---

 Durch Einwirkung von *Fenton's* Reagens auf Dimethylsulfoxid erfolgt C-Methylierung des chinoiden Systems von 1,4-Naphthochinonen durch  $\text{CH}_3\cdot$  unter besonders milden Bedingungen. Die Ausbeuten sind abhängig von den Substituenten in 2- bzw. 3-Stellung und von geeigneten Schutzgruppen der OH-Funktion in 5-Stellung.
**1,4-Naphthoquinones, VII: C-Methylation of 1,4-Naphthoquinones**
 The action of *Fenton's* reagent on dimethyl sulfoxide results in carbon methylation of the quinoid system of 1,4-naphthoquinones by  $\text{CH}_3\cdot$  under particularly mild conditions. The results depend on the substitution pattern at positions 2 and 3 and on the suitable protection of the OH group at position 5.

---

 Die üblichen Methoden zur radikalischen C-Methylierung des chinoiden Systems von 1,4-Naphthochinonen sind a) die thermische Zersetzung von Diacetylperoxid<sup>2)</sup> und b) die Silberionen vermittelte oxidative Decarboxylierung von Essigsäure mit Peroxodisulfationen<sup>3)</sup>.

Beide Verfahren sind mit wesentlichen Nachteilen behaftet. So führen die erforderlichen höheren Reaktionstemperaturen häufig zur Abspaltung wichtiger Schutzgruppen, Diacetylperoxid ist vor allem bei Einsatz größerer Mengen ein schwierig zu handhabendes u. relativ gefährliches Reagens,