

A. Bauer, K.-H. Weber und M. Unruh

## N-Aryl-substituierte 1,5-Benzodiazepin-one

Aus der Wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim  
(Eingegangen am 30. Juli 1971)

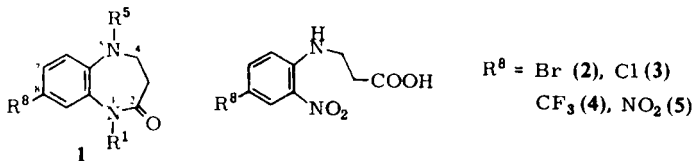
Durch Arylierung von 1,5-Benzodiazepinonen des Typs 1 ( $R^1 = H$ ) mittels einer modifizierten Ullmann-Reaktion erhält man die entsprechenden N-Arylverbindungen, die mit geeigneten Substituenten Tranquilizer-Eigenschaften besitzen. Synthese, Darstellung von Derivaten, spektroskopische Eigenschaften und pharmakologisches Verhalten werden beschrieben.

### N-Aryl-Compounds of 1,5-Benzodiazepin-ones

The arylation of 1,5-benzodiazepin-ones of the type 1 ( $R^1 = H$ ) by means of a modified Ullmann-reaction leads to the corresponding N-aryl-compounds which, with suitable substituents, are minor-tranquilizers. Synthesis, the preparation of derivatives, spectroscopical and pharmacological properties are described.

### 1. Darstellung der Ausgangsverbindungen

o-Phenylendiamine lassen sich mit Acrylsäure oder Crotonsäure zu 1,5-Benzodiazepinonen kondensieren<sup>1,2</sup>. Man erhält neue 8-substituierte 1,5-Benzodiazepin-one, indem man an entsprechend 4-substituierte 2-Nitroanilinderivate Acrylsäure addiert. Die dabei entstehenden 3-(2-Nitroanilino)-propionsäuren 2–5 werden reduziert und zum Benzodiazepin kondensiert.



Reduktion und Ringschluß erfolgen in verschiedener Weise, je nachdem, ob  $R^8$  ein reduzierbarer oder nicht reduzierbarer Substituent ist. Im ersten Fall reduziert man die o-ständige Nitrogruppe selektiv mit Schwefelwasserstoff<sup>3</sup>) und erhitzt die isolierte Aminocarbonsäure (6) in Eisessig. Bei anderen Substituenten erfolgen Reduktion und Ringschluß günstiger in einem Schritt mit Phosphorsäure/Zink in Dioxan zu 7–10.

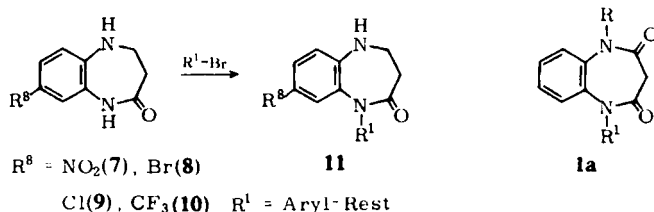
1 G. B. Bachmann u. L. V. Heisey, J. Amer. chem. Soc. 71, 1985 (1949).

2 R. M. Acheson u. W. R. Tully, J. chem. Soc. (London) 1970, 1117.

3 Organic Syntheses 3, 242.

## 2. Darstellung der N-Aryl-1,5-benzodiazepin-2-one

Die 8-substituierten 4,5-Dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-one werden unter modifizierten Ullmann-Bedingungen<sup>4)</sup> zu N-Aryl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-onen umgesetzt. Diese Reaktion haben wir näher kinetisch untersucht. Sie wurde ebenso zur Herstellung von 5-alkylsubstituierten 2H,4H-1,3-Dihydro-1,5-benzodiazepin-2,4-dionen (**1a**) angewendet und gelingt in hoher Ausbeute hier nur, wenn man spezielle Reaktionsbedingungen einhält<sup>5)</sup>. Als Lösungsmittel hat sich Dimethylacetamid bewährt. Zusätze von Kupfer(I)-Salzen erwiesen sich wie im Falle von Phthalimid<sup>4a)</sup> als günstig.



Von den beiden zur Verfügung stehenden N-Atomen wird nur der Amidstickstoff angegriffen. Ebenso gut gelingt die Reaktion mit den in 5-Stellung alkylierten Benzodiazepinen (**7** – **10**). Mittlerweile wurden chloresubstituierte 1-Phenyl-1,5-benzodiazepine auch von anderer Seite dargestellt<sup>6)</sup>.

## 3. Substitutionsprodukte

Nach üblichen Methoden läßt sich **11** alkylieren, acylieren oder mit Chlorameisensäureestern bzw. Isocyanaten zu Urethanen bzw. Harnstoff-Derivaten umsetzen, was zur Optimierung und Änderung des pharmakologischen Wirkungsbildes erforderlich war. Mit Phosphorpentasulfid erhält man die entsprechenden 1,5-Benzodiazepin-2-thione. Die 8-Substituenten Cl, Br,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , OH und CN wurden in zahlreichen Variationen mit verschiedenen 1-Arylresten und den 5-Substituenten kombiniert<sup>7)</sup>. Einige wichtige Vertreter sowie weitere Synthesebeispiele sind in Tabelle 1 enthalten. Ausgehend von den 8-Nitro-benzodiazepinen erhält man durch Reduktion (**61**, **62**) und Diazotierung die Sandmeyer-Produkte **63** und **64**. Als Schutzgruppe gegen eine 5-Nitrosierung (**66**) hat sich die Trifluoracetylgruppe bewährt. Die Umsetzung des Diazoniumsalzes **65** mit Diäthylanilin liefert die Azoverbindungen **67** und **68**, die 8-Amino-Verbindung Schiffsche Basen, z. B. **69**.

4 P. F. Weston, H. Adkins, J. Amer. chem. Soc. **50**, 859 (1928); J. Hebky, O. Rádek u. J. Kejka, Collection Czechoslov. Chem. Commun. **24**, 3988 (1959), Organic Syntheses **1**, 544.

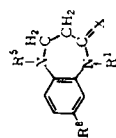
4a R. G. R. Bacon u. A. Karim, Chem. Comm. **11**, 578 (1969)

5 K. H. Weber, A. Bauer u. K. H. Hauptmann, Liebigs Ann. Chem. (im Druck)

6 DOS 19 13 536, 1. 10. 1970. (Knoll AG, Ludwigshafen, Erf. O. Bub)

7 Belg. Patent 751834, 11. 12. 1970 (C. H. Boehringer Sohn, Erf. A. Bauer, K. H. Weber, H. Merz, K. Zeile, R. Giessmann, P. Danneberg)

Tabelle I:



| Nr. R <sup>1</sup> | R <sup>5</sup>                       | R <sup>8</sup>  | Schmp.° | Summenformel                                                    | Mol-Gew. | C                          | Analyse<br>H | N              | Hal            |
|--------------------|--------------------------------------|-----------------|---------|-----------------------------------------------------------------|----------|----------------------------|--------------|----------------|----------------|
| 12 Ph              | H                                    | Br              | 183-185 | C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O              | 317,3    | Ber.: 56,83<br>Gef.: 56,38 | 4,13<br>4,37 | 8,14<br>8,53   | 25,21<br>24,50 |
| 13 Ph              | H                                    | Cl              | 176-178 | C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O              | 276,8    | 65,1<br>65,33              | 6,18<br>6,31 | 10,1<br>10,12  | 12,8<br>12,69  |
| 14 Ph              | H                                    | NO <sub>2</sub> | 240-241 | C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | 283,3    | 63,66<br>63,87             | 4,63<br>4,83 | 14,85<br>15,07 |                |
| 15 Ph              | CH <sub>3</sub>                      | CF <sub>3</sub> | 91- 92  | C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O | 314,37   | 64,93<br>64,81             | 4,79<br>5,01 | 8,90<br>8,80   | 18,45<br>17,80 |
| 16 Ph              | CH <sub>3</sub>                      | NO <sub>2</sub> | 123-125 | C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | 297,32   | 64,65<br>64,90             | 5,09<br>5,08 | 13,14<br>13,92 |                |
| 17 Ph              | CH <sub>3</sub>                      | Br              | 122-124 | C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O              | 331,23   | 58,05<br>58,40             | 4,57<br>4,57 | 8,46<br>8,60   | 24,14<br>23,79 |
| 18 Pyridyl         | H                                    | Br              | 174-176 | C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O              | 318,2    | 52,84<br>53,11             | 3,8<br>3,98  | 13,21<br>13,21 | 25,12<br>25,11 |
| 19 Ph              | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> | Br              | 158-160 | C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O              | 357,3    | 60,55<br>60,32             | 4,8<br>4,79  | 7,85<br>7,86   | 22,39<br>22,00 |

Fortsetzung von Tabelle 1

| Nr. | R <sup>1</sup>        | R <sup>5</sup>                                     | R <sup>8</sup> | Schmp. ° | Summenformel                                                     | Mol-Gew. | C              | Analyse      |                        | Hal                       |
|-----|-----------------------|----------------------------------------------------|----------------|----------|------------------------------------------------------------------|----------|----------------|--------------|------------------------|---------------------------|
|     |                       |                                                    |                |          |                                                                  |          |                | H            | N                      |                           |
| 20  | Ph                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>   | Br             | 141-142  | C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O               | 359,3    | 60,22<br>60,26 | 5,37<br>5,45 | 7,80<br>7,48           |                           |
| 21  | Ph                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>   | Br             | 130-131  | C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> O               | 373,3    | 61,18<br>61,40 | 5,68<br>5,63 | 7,51<br>7,48           |                           |
| 22  | Ph                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>   | Br             | 144-145  | C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>2</sub> O               | 401,3    | 62,9<br>63,68  | 6,28<br>6,08 | 6,99<br>6,91           | 19,99<br>20,32            |
| 23  | Ph                    | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                  | Br             | 123-124  | C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> O               | 359,3    | 60,22<br>60,32 | 5,33<br>5,38 | 7,80<br>7,87           | 22,26<br>21,98            |
| 24  | Pyridyl               | CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>                | Br             | 144-146  | C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O               | 358,3    | 56,98          | 4,51         | 11,73                  | 22,3                      |
| 25  | Ph                    | COCH <sub>3</sub>                                  | Cl             | 188-190  | C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O               | 314,8    | 64,85<br>65,18 | 4,80<br>4,90 | 8,90<br>9,00           | 11,27<br>10,85            |
| 26  | Pyridyl               | COCH <sub>3</sub>                                  | Cl             | 184      | C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O               | 259,5    | 61,41<br>60,96 | 4,41<br>4,47 | 15,35<br>13,30         | 12,95<br>11,81            |
| 27  | o-F-Ph                | COCH <sub>3</sub>                                  | Cl             | 187-189  | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 332,77   | 61,35<br>61,32 | 4,24<br>4,46 | 8,42 5,71<br>8,42 5,74 | Cl<br>F<br>10,65<br>10,60 |
| 28  | o-NO <sub>2</sub> -Ph | CHO                                                | Cl             | 211-214  | C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>  | 345,7    | 55,33<br>55,40 | 3,60<br>3,62 | 12,15<br>11,83         | 10,25<br>10,50            |
| 29  | Ph                    | CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CH <sub>3</sub> | Cl             | 72- 74   | C <sub>33</sub> H <sub>47</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>  | 539,2    | 73,50<br>73,81 | 8,79<br>7,97 | 5,20<br>5,29           | 6,58<br>6,54              |

|    |    |                                                       |    |         |                         |        |                |              |                |                   |
|----|----|-------------------------------------------------------|----|---------|-------------------------|--------|----------------|--------------|----------------|-------------------|
| 30 | Ph | CO-Adamantyl                                          | Cl | 160-168 | $C_{26}H_{27}ClN_2O_2$  | 434,9  | 71,78<br>71,24 | 6,26<br>6,26 | 6,44<br>6,60   | 8,15<br>7,75      |
| 31 | Ph | $SO_2-C_6H_4-CH_3(p)$                                 | Cl | 212-213 | $C_{22}H_{19}ClN_2O_3S$ | 427,0  | 61,88<br>61,88 | 4,71<br>4,46 | 6,56<br>6,48   | S<br>7,51<br>7,46 |
| 32 | Ph | $SO_2-\alpha$ -Naphthyl                               | Cl | 181-182 | $C_{25}H_{19}ClN_2O_3S$ | 462,96 | 64,86<br>64,81 | 4,18<br>4,29 | 6,05<br>6,06   | 7,66<br>7,87      |
| 33 | Ph | CO-CH=CH <sub>2</sub>                                 | Cl | 215-216 | $C_{18}H_{15}ClN_2O_2$  | 326,8  | 66,16<br>65,77 | 4,63<br>4,53 | 8,75<br>8,41   | 10,85<br>10,78    |
| 34 | Ph | CO-CH <sub>2</sub> -Ph                                | Cl | 176-178 | $C_{22}H_{19}ClN_2O_2$  | 342,5  | 70,43<br>70,40 | 4,90<br>5,00 | 7,17<br>7,17   | 9,07<br>9,20      |
| 35 | Ph | CO-CH=CH-CH <sub>3</sub>                              | Cl | 179-182 | $C_{19}H_{17}ClN_2O_2$  | 340,82 | 66,49<br>66,33 | 5,20<br>5,10 | 8,14<br>8,02   | 10,40<br>11,30    |
| 36 | Ph | CO-CH <sub>2</sub> -Ph<br>Ph                          | Cl | 233-234 | $C_{28}H_{23}ClN_2O_2$  | 466,97 | 73,60<br>73,39 | 4,96<br>4,84 | 6,00<br>5,92   | 7,59<br>7,70      |
| 37 | Ph | CO-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> | Cl | 108-109 | $C_{20}H_{21}ClN_2O_3$  | 372,9  | 64,40<br>64,30 | 5,68<br>5,89 | 7,51<br>7,51   | 9,51<br>9,72      |
| 38 | Ph | CO-CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                  | Cl | 186-188 | $C_{19}H_{17}ClN_2O_4$  | 372,5  | 61,22<br>61,20 | 4,62<br>4,63 | 7,51<br>7,60   | 9,51<br>9,65      |
| 39 | Ph | CO-NH-Ph                                              | Cl | 250-253 | $C_{22}H_{18}ClN_3O_2$  | 391,5  | 67,43<br>67,82 | 4,63<br>4,54 | 10,73<br>10,76 | 9,06<br>9,38      |
| 40 | Ph | CO-NH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | Cl | 214-216 | $C_{18}H_{16}ClN_3O_2$  | 343,8  | 62,81<br>62,40 | 5,27<br>5,18 | 12,23<br>11,93 | 10,31<br>11,93    |

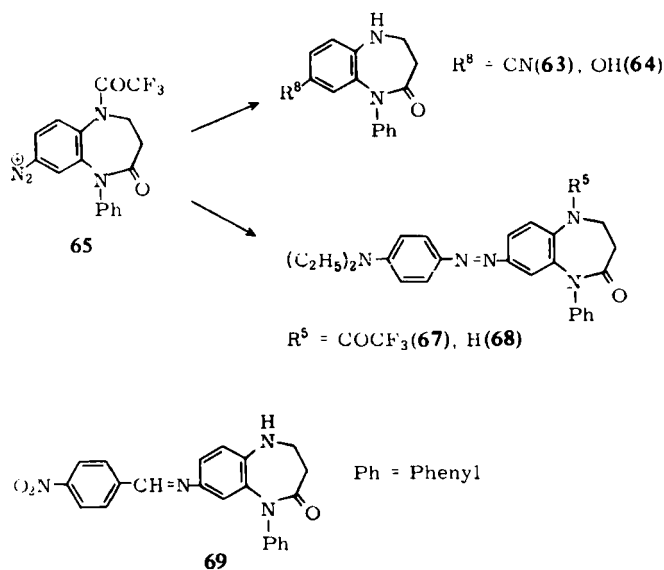
Fortsetzung von Tabelle 1

| Nr. R <sup>1</sup> | R <sup>5</sup>                                             | R <sup>8</sup>  | Schmp. ° | Summenformel                                                                   | Mol-Gew. | C              | Analyse      |                | N            | Hal                    |
|--------------------|------------------------------------------------------------|-----------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------|----------|----------------|--------------|----------------|--------------|------------------------|
|                    |                                                            |                 |          |                                                                                |          |                | H            |                |              |                        |
| 41 Ph              | CO-CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                       | CF <sub>3</sub> | 158-160  | C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>   | 406,4    | 59,19<br>59,02 | 4,26<br>4,45 | 6,89<br>6,96   |              | 14,03<br>14,28         |
| 42 Ph              | CO-CH <sub>2</sub> -Cl                                     | CF <sub>3</sub> | 185-187  | C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 382,8    | 56,48<br>56,38 | 4,04<br>3,91 | 7,32<br>7,32   | 9,62<br>9,41 | Cl F<br>14,89<br>15,81 |
| 43 Ph              | CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>          | CF <sub>3</sub> | 126-128  | C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>   | 405,4    | 62,22<br>62,24 | 5,47<br>5,47 | 10,36<br>10,34 |              | 14,06<br>13,88         |
| 44 o-Cl-Ph         | CO-Ph                                                      | CF <sub>3</sub> | 187-188  | C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 444,8    | 62,10<br>62,44 | 3,62<br>3,80 | 6,30<br>6,34   | 7,97<br>8,08 | Cl F<br>12,80<br>14,58 |
| 45 Ph              | CO-Ph                                                      | NO <sub>2</sub> | 235-237  | C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                  | 387,3    | 68,20<br>68,40 | 4,43<br>4,58 | 10,85<br>10,88 |              |                        |
| 46 Ph              | CO-<br>CH <sub>3</sub> } C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (o) | NO <sub>2</sub> | 172-179  | C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                  | 401      | 71,31<br>69,36 | 4,95<br>4,77 | 10,84<br>10,49 |              |                        |
| 47 Ph              | COCH <sub>3</sub>                                          | NO <sub>2</sub> | 178-179  | C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>                  | 325,3    | 62,77<br>63,06 | 4,65<br>4,74 | 12,92<br>12,98 |              |                        |
| 48 Ph              | COCF <sub>3</sub>                                          | NO <sub>2</sub> | 189      | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>   | 379,3    | 53,87<br>53,90 | 3,19<br>3,35 | 11,09<br>11,13 |              | F<br>15,04<br>14,78    |
| 49 Ph              | CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                          | NO <sub>2</sub> | 127-129  | C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>                  | 355,5    | 60,80<br>60,52 | 4,83<br>4,98 | 11,38<br>11,86 |              |                        |
| 50 Ph              | CO-O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub> (p)    | NO <sub>2</sub> | 203-204  | C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub>                  | 446,4    | 58,92<br>58,93 | 3,57<br>4,19 | 12,50<br>12,12 |              |                        |

|     |    |                                                   |                 |         |                                                                 |        |                |              |                |                |                     |
|-----|----|---------------------------------------------------|-----------------|---------|-----------------------------------------------------------------|--------|----------------|--------------|----------------|----------------|---------------------|
| 51  | Ph | CO-CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>              | NO <sub>2</sub> | 152-154 | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>   | 383,6  | 59,53<br>59,53 | 4,55<br>4,54 | 10,96<br>10,96 |                |                     |
| 52  | Ph | CO-CH=CH-Ph                                       | NO <sub>2</sub> | 168-170 | C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>   | 413,0  | 69,72<br>69,63 | 4,63<br>4,61 | 10,16<br>10,11 |                |                     |
| 53  | Ph | CH <sub>2</sub> -CH=CH-Cl(cis)                    | NO <sub>2</sub> | 167-168 | C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O              | 357,8  | 60,39<br>60,24 | 4,51<br>4,46 | 11,74<br>11,55 | 9,90<br>10,60  |                     |
| 54* | Ph | H                                                 | Br              | 176-178 | C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> S              | 333,3  | 54,05<br>54,28 | 3,94<br>3,91 | 8,41<br>8,28   | 23,98<br>23,79 | S<br>9,61<br>9,67   |
| 55* | Ph | H                                                 | Cl              | 176-177 | C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> S              | 288,5  | 62,38<br>62,08 | 4,54<br>4,53 | 9,70<br>9,62   | 12,28<br>17,63 |                     |
| 56* | Ph | CH <sub>3</sub>                                   | Cl              | 155-157 | C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> S              | 302,83 | 62,61<br>63,44 | 6,24<br>6,22 | 9,14<br>9,08   | 11,55<br>11,59 | S<br>10,45<br>10,38 |
| 57* | Ph | CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> | Cl              | 134-136 | C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> S              | 330,88 | 65,33<br>65,19 | 5,79<br>5,79 | 8,47<br>8,41   | 10,71<br>10,88 | S<br>9,69<br>9,72   |
| 58* | Ph | CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>               | Cl              | 159-160 | C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> S              | 328,88 | 65,73<br>65,66 | 5,21<br>5,27 | 8,52<br>8,75   | 10,78<br>10,80 | S<br>9,75<br>9,66   |
| 59* | Ph | H                                                 | CF <sub>3</sub> | 177-178 | C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S | 322,2  | 59,61<br>59,29 | 4,04<br>4,19 | 8,69<br>8,73   |                | F<br>17,68<br>18,40 |
| 60* | Ph | H                                                 | NO <sub>2</sub> | 274-275 | C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | 299,4  | 60,17<br>60,01 | 4,38<br>4,49 | 14,52<br>13,94 |                | S<br>10,71<br>10,43 |

Ph = Phenyl

X = O bei \*) X = S



#### 4. Eigenschaften

Verbindungen vom Typ 1 sind durchweg gut kristallisierende, thermisch und gegen Säuren recht stabile Substanzen. Sämtliche beschriebenen Reaktionen laufen weitgehend ohne Nebenreaktionen ab. Erst in stärker alkalischen Bereich öffnet sich der Ring an der Amidbindung.

Die Protonenresonanzspektren der hier beschriebenen 1,5-Benzodiazepine zeigen erwartungsgemäß die für eine  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$  bzw.  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=S}$ -Gruppierung typischen symmetrischen Triplets ( $\text{A}_2\text{B}_2$  oder  $\text{A}_2\text{X}_2$ -Aufspaltung). Einige Beispiele sind in Tab. 2 angegeben:

Tabelle 2:

| Verbindungen | $\text{N-CH}_2$<br>$\tau(\text{ppm})$ | $\text{CH}_2\text{-C=O}$<br>$\tau(\text{ppm})$ | Kopplungskonst.<br>J             | Lösungsmittel     |
|--------------|---------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| 15           | 6,43                                  | 7,38                                           | $J_{\text{AX}} = 7 \text{ Hz}$   | $\text{CDCl}_3$   |
| 16           | 6,30                                  | 7,33                                           | $J_{\text{AX}} = 7 \text{ Hz}$   | $\text{CDCl}_3$   |
| 59           | 6,10                                  | 6,82                                           | $J_{\text{AX}} = 6,5 \text{ Hz}$ | $\text{DMSO-d}_6$ |
| 55           | 6,10                                  | 6,82                                           | $J_{\text{AX}} = 6,5 \text{ Hz}$ | $\text{CDCl}_3$   |

Massenspektrometrisch zerfällt das 7-Ringsystem (1) einfach: Man findet z. B. für 15  $\text{M}^+$  m/e 320, den 100 %-Peak bildet das Ion m/e 277 durch die Abspaltung  $\text{M}-43 (= \text{M}-\text{CH}_2\text{CO}^+, -\text{H}^+)$ . Enthält der 7-Ring eine  $\text{C=S}$ -Gruppe, so tritt nun als 100

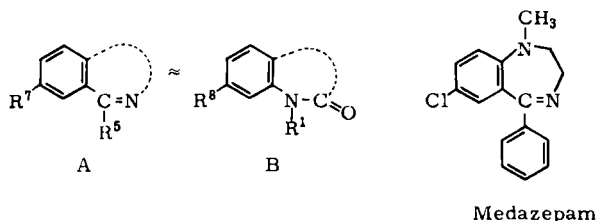
%-Peak z. B. bei **59** das Ion  $m/e$  213 = M-109 auf, wobei  $m/e$  109 das Ion  $C_6H_5S^+$  zuzuordnen ist, entstanden durch Umlagerung aus der  $Ph-N=C=S$ -Gruppierung. Dem Zerfall M-43 bei **15** entspricht bei **59** M-59 ( $=M-CH_2-C=S^+$ ,  $-H^+$ ).

### 5. Anmerkungen zur Pharmakologie

Zahlreiche Produkte vom Typ **1** zeigen im Tierversuch das Wirkungsbild von Minor-Tranquilizern. Sie wirken sedativ, muskelrelaxierend und antikonvulsiv an Mäusen, zeigen einen zähmenden Effekt bei aggressiven Tieren und entfalten ihre Wirkung in zahlreichen weiteren Versuchen, die üblicherweise zur Prüfung von Tranquilizern verwendet werden.

Als wirksamste Verbindungen erwiesen sich die unsubstituierten Grundkörper und die Derivate mit kurzer Alkylkette. Auffallenderweise zeigen die Acylderivate mit Ausnahme der 5-Formylverbindungen nur eine schwache Wirkung. Die Wirksamkeit der 5-Formylverbindung dürfte auf eine metabolische Abspaltung der Formylgruppe zurückzuführen sein.

Der Übergang von der Amid- zur Thioamidgruppierung ist mit einer deutlichen Wirkungsabschwächung verbunden. Entscheidend für die pharmakologische Wirkung ist der Arylrest in 1-Stellung in Kombination mit einem elektronenanziehenden Substituenten in 8-Stellung, eine Tatsache, die auch in der 1,4-Benzodiazepin-Reihe gefunden wurde (Strukturpaar  $R^5/R^7$ )<sup>8</sup>. Ein Vergleich von **1** mit Medazepam<sup>9</sup> legt die Vermutung nahe, daß hinsichtlich der Wirkung eine Korrelation zwischen den Strukturen A und B besteht.



Man kann sich vorstellen, daß die Methylengruppe von **1** in 4-Position einem ähnlichen Metabolismus unterliegt, wie die entsprechende 2-Methylengruppe des Medazepams, das im Organismus u.a. zu Diazepam oxidiert wird<sup>10</sup>). Eine derartige Metabilisierung sollte sich durch eine Methylgruppe in 4-Position verhindern lassen. Verbindungen dieses Typs, die sich auf gleiche Weise darstellen lassen, erwiesen sich unter denselben Testbedingungen als unwirksam.

8 z. B. Zusammenfassung v. L. Sternbach, *Angew. Chem.* **83**, 70 (1971).

9 L. H. Sternbach, E. Reeder u. G. A. Archer, *J. org. Chemistry* **28**, 2456 (1963); L. O. Randall, W. Schallek, C. Scheckel, R. Banzinger u. R. A. Moe, *Arzneimittel-Forsch.* **12**, 1542 (1968).

10 J. Rieder u. G. Rentsch, *Arzneimittel-Forsch.* **12**, 1545 (1968).

Wir danken den Herren Dr. Danneberg, Dr. Minck und Dr. Giesemann von der Abt. Biolog. Forschung für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen sowie Herrn Dr. Pook für die Aufnahme und Diskussion der Spektren. Den Herren Prof. K. Zeile und H. Daniel danken wir für ihr Interesse und die Förderung der Arbeit.

## Beschreibung der Versuche

IR-Spektren: Gerät Modell 257 Perkin-Elmer. NMR-Spektren: Varian A60-A, Standard Tetramethylsilan ( $\tau = 10,0$ ), MS: Varian-MAT CH-7. Schmp. sind nicht korrigiert. br. = breit, ex = austauschbar; die IR-Daten sind in  $\text{cm}^{-1}$ , die  $\tau$ -Werte in ppm angegeben.

### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 3-(2-Nitroanilino)-propionsäuren (2 – 5).

1,7 Mol eines entsprechend 4-substituierten 2-Nitroanilins werden in 5 Mol Acrylsäure eingetragen und portionsweise mit 160 ml konz. Schwefelsäure ( $d = 1,834$ ) versetzt. Man erhitzt unter Rühren 15 Min. auf  $75 - 80^\circ$  und gibt in der Wärme 1,7 l Wasser so zu, daß die Temperatur nicht über  $80^\circ$  ansteigt. Dabei fällt das Produkt in körnigen gelben Kristallen aus. Man saugt ab, wäscht gut mit Wasser nach und trocknet 12 Std. bei  $70^\circ$  i. Vak. Ausbeute: 91 – 98 % d. Th.

$R_8 = \text{Br}$  (2): Schmp.  $172 - 74^\circ$ ; IR (Nujol) 3375 NH, 1720 CO; NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ), 7,32 (CO-CH<sub>2</sub>) t, J = 6,0 Hz, [2]; 6,35 (NH-CH<sub>2</sub>)q,  $J_{\text{NH-CH}_2} = 6,0$  Hz, [2]; 3,25-4,65 (ArH + NH) m [9]; -0,8 (COOH) br.

$R_8 = \text{Cl}$  (3): Schmp.  $181 - 82^\circ$ ; IR (KBr) 3380 NH, 2900 OH br., 1730 CO; NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 7,36 (COCH<sub>2</sub>) t, J = 6,5 Hz, [2]; 6,42 (NHCH<sub>2</sub>) q, J = 6,5 Hz, [2]; 2,05-3,1 (ArH) m, [3]; 1,80 (NH-CH<sub>2</sub>) t, J = 6,5 Hz, [1]; -2,17 (COOH), [1], br.;

$R_8 = \text{CF}_3$  (4): Schmp.  $125 - 26^\circ$ ; IR (KBr) 3380 NH, 2900 OH br., 1700 CO; NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,2 (COCH<sub>2</sub>) t, J = 6,5 Hz, [2]; 6,28 (NHCH<sub>2</sub>)q, J = 6,5 Hz, [2]; 1,4-3,15 (ArH) m, [3]; 1,4 (NH), ex; 0,2 (COOH), [1], ex;

$R_8 = \text{NO}_2$  (5): Schmp.  $258 - 60^\circ$ ; IR (Nujol) 3350 NH, 1690 CO; NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ); 7,37 (COCH<sub>2</sub>) t, [2]; 6,35 (NH-CH<sub>2</sub>)q, [2]; 1,9-2,95 (ArH + NH + COOH), m [5]

### 3-(2-Amino-4-nitroanilino)-propionsäure (6)

Man löst 200 g 3-(2,4-Dinitroanilino)-propionsäure (5) in 2 l Äthanol und 3,5 l konz. Ammoniak und leitet einen kräftigen Strom H<sub>2</sub>S ein, läßt die Temperatur aber nicht über  $40^\circ$  ansteigen. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion (2 Std.) setzt man das Einleiten noch 30 Min. fort, destilliert dann den Alkohol i. Vak. ab, saugt den ausgefallenen Schwefel mit Hilfe von Kieselerde ab und wäscht mit Wasser nach. Unter Eiskühlung bringt man mit Eisessig (200 ml) auf einen pH-Wert von 5,5-6 und läßt 15 Std. in der Kälte kristallisieren. Dann saugt man ab, wäscht mit Eiswasser nach und trocknet i. Vak. bei  $60^\circ$ . Ausbeute 175 g rotbraune Substanz. Zur Analyse wurde aus Essigester umkristallisiert: gelbe Kristalle, Schmp.  $152 - 56^\circ$ .

IR (Nujol) 3430, 3400, 3360 NH, 1700 CO; NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ); 7,38 (COCH<sub>2</sub>) t, J = 6,5 Hz, [2]; 6,5 (NH-CH<sub>2</sub>) q, J = 6,5 Hz, br., [2]; 6,5 (NH-CH<sub>2</sub>) br., [1], ex; 4,01 (NH) [1], ex, br.; 2,2-3,5 (ArH + NH), [4]

### 8-Nitro-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-on (7)

150 g rohes 6 werden zusammen mit 1,5 g p-Toluolsulfosäure in 650 ml Eisessig 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Danach engt man i. Vak. etwas ein, läßt 15 Std. in der Kälte kristallisieren, saugt ab und wäscht mit kaltem Eisessig, Methanol und Äther nach. Man trocknet i. Vak. bei

120° und erhält 117 g rotbraune Substanz. Zur Analyse kristallisiert man aus Acetonitril um. Schmp. 254 – 55°; Analyse  $C_9H_9N_3O_3$  (207,2). Gef.: C 51,97; H 4,36; N 20,20; Ber.: C 52,09; H 4,53; N 20,20; IR (KBr) 3400 NH, 1690 CO; NMR (DMSO- $d_6$ ) 7,28-7,58 (COCH<sub>2</sub>) m, [2]; 6,4-6,73 (NHCH<sub>2</sub>) m, [2]; 3,58 (NH) [1] br.; 2,4-3,6 (ArH) m, [3]; 0,0 (CONH) s, [1]

**Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 8-substituierten 4,5-Dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-onen (8 – 10) aus den Nitroverbindungen 2, 3 und 4.**

1 Mol der substituierten 3-(2-Nitroanilino)-propionsäure wird in 2,5 l Dioxan zusammen mit 560 ml 85proz. Phosphorsäure auf 75 – 80° erwärmt. Im Laufe 1 Std. fügt man 570 g Zinkpulver so zu, daß der Ansatz unter Rückfluß kocht. Man erhitzt anschließend noch 30 Min. unter Rückfluß weiter, läßt abkühlen, saugt ab, wäscht mit Dioxan nach, neutralisiert unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak, saugt von entstandenem Niederschlag erneut ab, wäscht noch einmal gut mit Dioxan und dampft i. Vak. ein. Den Rückstand verrührt man mit verd. Ammoniak, läßt 15 Std. in der Kälte kristallisieren, saugt ab und wäscht die recht sauberen Kristalle mit Wasser. Man kristallisiert aus Essigester/Isopropyläther um.

$R_g = Br$  (8): Schmp. 180 – 181°; Ausbeute 76 %; Analyse  $C_9H_9BrN_2O$  241,1) Ber.: C 44,85; H 3,76; N 11,62; Hal 33,16; Gef.: C 44,95; H 4,00; N 11,62; Hal 32,52; IR (Nujol) 3380 NH, 1660 CO; NMR (DMSO- $d_6$ ) 7,35-7,55 (COCH<sub>2</sub>) m, [2]; 6,4-6,68 (NH-CH<sub>2</sub>) m, [2]; 4,08 (NH-CH<sub>2</sub>) t, [1]; 2,82-3,32 (ArH), [3]; 0,25 (CONH) [1].

$R_g = Cl$  (9): Schmp. 182 – 183°; Ausbeute 87 %; IR (KBr) 3395 NH, 1660 CO br., NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,22-7,43 (COCH<sub>2</sub>) m, [2]; 6,29-6,50 (NH-CH<sub>2</sub>) m, [2]; 3,02-3,55 (ArH) m, [3]; 6,7 (NH-CH<sub>2</sub>) [1] br. ex.; 1,9 (NH-CO), [1] br., ex. (ident.<sup>2)</sup>).

$R_g = CF_3$  (10): Schmp. 233° Zers.; Ausbeute 55 %; Analyse  $C_{10}H_9F_3N_2O$  (230,2). Ber.: C 52,2; H 3,96; N 12,18; F 24,9; Gef.: C 52,22; H 3,93; N 12,21; F 25,59; IR (Nujol) 3360 NH, 1665 CO; NMR (DMSO- $d_6$ ) 7,34-7,60 (COCH<sub>2</sub>) m, [2]; 6,38-6,68 (NH-CH<sub>2</sub>) m, [2]; 3,49 (NH) [1] br., ex.; 2,8-3,49 (ArH) m, [3]; 2,1 (NHCO), s, [1]; ex.

**Allgemeine Arylierungsvorschrift zur Synthese von 8-substituierten 1-Aryl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-onen**

1 Mol eines 8-substituierten 4,5-Dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-ons (7 – 10) wird in 800 ml Dimethylacetamid gelöst; 160 g Kupferpulver, 160 g Kaliumacetat und 600 g ggf. subst. Brombenzol bzw.  $\alpha$ -Brompyridin werden zugegeben und unter kräftigem Rühren 4 Std. auf 140° erhitzt. Man kann die Reaktion auch in anderen Lösungsmitteln, z. B. in Diäthylenglykol-dimethyläther bei 155° durchführen. Anschließend saugt man heiß über Kieselgur ab und wäscht mit Methylenchlorid nach. Das Filtrat engt man i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand in der Regel aus Acetonitril um. In einigen Fällen empfiehlt es sich, den Rückstand in Methylenchlorid zu lösen und mit Ammoniak auszuschütteln. Nach dem Trocknen dampft man ein und kristallisiert meist aus Essigester/Isopropyläther. Die Ausbeuten liegen zwischen 65 und 95 %, bei einigen o-substituierten Verbindungen und bei  $\alpha$ -Brompyridin erhielten wir zum Teil nur ca 45 – 70 %.

**Beispiel:**

**8-Brom-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-on (12)**

200 g Benzodiazepin 8 werden in 700 ml Dimethylacetamid gelöst und zusammen mit 200 g Kupferpulver, 10 g Kupfer(I)-chlorid, 200 g Kaliumacetat und 550 g Brombenzol 3 Std. auf 140° erhitzt. Man gibt Kohle zu, saugt über Kieselgur ab, wäscht mit Methylenchlorid nach,

dampft i. Vak. weitgehend ein und kristallisiert den Rückstand mit Essigester. Dann kristallisiert man aus wenig Dimethyl-formamid/Essigester um.

Ausbeute 208 g (82 %); Schmp. 183 – 85°; IR (Nujol) 3290 NH, 1650 CO; NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,37 (COCH<sub>2</sub>) t, J = 6,5 Hz; [2], 6,23 (NH-CH<sub>2</sub>) t, J = 6,5 Hz [2]; 6,52 (NH) [1], br.; 2,46-3,32 (ArH), m, [8]

*Allgemeine Vorschrift zur Alkylierung der 8-substituierten 1-Aryl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-one*

0,02 Mol Benzodiazepin werden in 150 ml Methanol gelöst, mit 0,3 Mol Alkyljodid oder Alkylbromid und 3 g Kaliumcarbonat versetzt und 20 Std. unter Rühren und Rückfluß gekocht. (Bei Benzodiazepinen, die in 8-Stellung eine Nitrogruppe tragen, wählt man Dimethylacetamid als Lösungsmittel). Man engt anschließend i. Vak. ein, versetzt mit Wasser und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Dann trocknet man mit Magnesiumsulfat, saugt ab und kristallisiert den Rückstand um. In wenigen Fällen ist eine Reinigung durch SC vorteilhaft. Als Fließmittel dient gewöhnlich das System Essigester/Cyclohexan = 1 : 1 (an Kieselgel). Die Ausbeuten liegen zwischen 55 und 95 %.

*Beispiele:*

*5-Allyl-8-brom-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-on (19)*

8 g 12 werden in 150 ml Methanol gelöst und mit 20 g Allylbromid sowie 4 g Kaliumhydrogencarbonat versetzt. Man erhitzt 26 Std. unter Rückfluß, dampft in Vak. ein und kristallisiert durch Zugabe von Wasser. Man saugt ab und kristallisiert aus Methanol um.

Ausbeute 7,8 g (86,5 %); NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,42 (COCH<sub>2</sub>) t, J = 6,5 Hz, [2]; 3,85-4,95 (-CH=CH<sub>2</sub>) m, [3]; 2,48-3,12 (ArH) m, [8]; 6,52 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) t, J = 6,5 Hz, [2]; 6,25 (N-CH<sub>2</sub>-CH=) d, J = 5,5 Hz, [2];

*5-Methyl-8-nitro-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-on (16)*

7 g 14 löst man in 60 ml Dimethylacetamid und erwärmt mit 25 ml Methyljodid und 5 g Kaliumcarbonat unter Rühren 6 Std. auf 60°. Dann dampft man i. Vak. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Man trocknet mit Magnesiumsulfat, dampft erneut ein und kristallisiert den Rückstand aus Essigester/Cyclohexan.

Ausbeute 5,4 g (63 %); IR (Nujol) 1681 CO; NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,33 (COCH<sub>2</sub>) t, J 6,5 Hz, [2]; 7,02 (CH<sub>3</sub>) s, [1]; 6,30 (NH-CH<sub>2</sub>) t, J = 6,5 Hz, [2]; 1,76-2,87 (ArH) m, [8]

*Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 5-Acyl-1-aryl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-one*

0,02 Mol 1,5-Benzodiazepin werden 2 – 3 Std. in Benzol mit dem Acylierungsmittel, entweder Säurehalogenid oder Isocyanat, erhitzt. Man dampft i. Vak. weitgehend ein, versetzt den Rückstand mit Eiswasser, nimmt in Methylenchlorid auf und schüttelt mit 2n HCl, verd. Ammoniak und Wasser aus, trocknet mit Magnesiumsulfat, saugt ab und dampft erneut ein. Den Rückstand reinigt man meist unter Zuhilfenahme von Kohle weiter und kristallisiert aus den Lösungsmitteln Essigester, Isopropyläther, Cyclohexan oder Methanol. Die Ausbeuten liegen zwischen 70 und 95 %.

*Beispiele:*

*5-Äthoxycarbonyl-8-nitro-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,6-benzodiazepin-2(3H)-on (49)*

15 g Chlorameisensäureäthylester werden zusammen mit 10 g 14 in 150 ml Benzol 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie unter der allgemeinen Vorschrift angegeben auf und kristallisiert aus Alkohol um.

Ausbeute 18,3 g (87 %); IR (Nujol) 1700 NCO-O, 1675 CO; NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,72 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) t, J = 7 Hz, [3]; 7,28 (COCH<sub>2</sub>) t, J = 7 Hz, [2]; 5,7 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> + COCH<sub>2</sub>) 2 q, J = 7 Hz, [4]; 1,73-2,84 (ArH) m, [8]

**8-Chlor-1-phenyl-5-phenylaminocarbonyl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-on (39)**

6 g 13 werden in 50 ml Benzol zusammen mit 10 g Phenylisocyanat 6 Std. unter Rückfluß erhitzt. Man dampft anschließend ein und kristallisiert den Rückstand aus Alkohol um. Ausbeute 7,9 g (93 %); IR (Nujol) 3360 NH, 1675 CO; NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,28 (COCH<sub>2</sub>) t, J = 7 Hz, [2]; 5,7 (N-CH<sub>2</sub>) m, [2], br.; 2,43-3,16 (ArH + NH) m, [14] 1 ex.

**Allgemeine Vorschrift zur Synthese der 1-Aryl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-thione (54 – 60)**

0,02 Mol des Benzodiazepins-2-ons werden in 150 ml absol. Pyridin zusammen mit 0,03 Mol Phosphorpentasulfid 3 Std. zum Sieden erhitzt. Man dampft anschließend i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf und schüttelt mit Wasser aus. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat dampft man ein und kristallisiert den Rückstand mit Hilfe von Kohle aus Aceton um. Die Ausbeuten liegen zwischen 73 und 91 %, einige spektroskop. Daten sind in Tab. 2 angegeben.

**8-Amino-1-phenyl-5-trifluoracetyl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-on (61)**

15 g 48 werden in 150 ml Methanol gelöst und mit Hilfe von Raney-Nickel/Wasserstoff reduziert. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt, das Lösungsmittel abgedampft und das Produkt mit Isopropyläther kristallisiert.

Schmp. 206 – 207°; Ausbeute 11,8 g (85 %); IR (Nujol) 3480, 3380 NH; 1750 CO br.; NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6,80-7,48 (COCH<sub>2</sub>) m, [2], 6,01-6,49 (N-CH<sub>A</sub> + NH<sub>2</sub>) br., [3], 2 ex.; 4,85-5,41 (N-CH<sub>B</sub>) m, [1]; 2,55-3,76 (ArH) m, [8]

**8-Amino-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-on (62)**

15 g 14 werden wie bei 61 mit Raney-Nickel/Wasserstoff reduziert, aufgearbeitet und mit Isopropyläther kristallisiert. Man saugt das Produkt ab, löst in Aceton und fällt mit ätherischer Salzsäure das Dihydrochlorid, das aus wäßrigem Aceton umkristallisiert wird.

Ausbeute 15,2 g (88 %); Schmp. 284 – 85°; Analyse C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (326,3), Ber.: C 55,22, H 5,25, N 12,88, Hal 21,73; Gef.: C 55,74; H 5,35; N 12,67; Hal 21,27.

**8-Cyano-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-on (63)**

16 g 61 werden in 40 ml 4n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst und mit einer wäßrigen Lösung von 3,3 g Natriumnitrit bei einer Temperatur von 0 – 5° diazotiert. Das Diazoniumsalz wird bei 0° in eine Kupfer (I)-cyanidlösung eingetragen. Man erhitzt auf dem Wasserbad, bis die Gasentwicklung aufhört. Das Produkt wird mit Methylenchlorid extrahiert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Man nimmt den Rückstand in Methanol auf, trennt ungelöste Verunreinigungen ab und erwärmt mit konz. Ammoniak auf dem Wasserbad. Dann schüttelt man mit Methylenchlorid aus, trocknet mit Magnesiumsulfat, dampft ein und kristallisiert aus Essigester/Äther.

Ausbeute 5,3 g (48 %); Schmp. 182 – 85°; Analyse C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (263,3) Ber.: C 73,0; H 4,97; N 15,97; Gef.: C 72,99; H 5,19; N 15,82; IR (Nujol) 3350 NH, 2215 CN, 1710 CO; NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,31 (COCH<sub>2</sub>) t, J = 6,5 Hz, [2]; 5,97-6,32 (NH-CH<sub>2</sub>) m, [2]; 5,58 (NH) br., [1]; 2,35-3,15 (ArH) m, [8]

**8-Hydroxy-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-on (64)**

Man bereitet aus 10 g 61 wie bei 63 eine Diazoniumsalzlösung und erhitzt 1 Std. auf dem Wasserbad, bis die Stickstoffentwicklung abgeklungen ist. Man neutralisiert mit Ammoniak und Eisessig, schüttelt mit Methylenchlorid aus, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft i. Vak. ein. Den Rückstand nimmt man in 2n NaOH auf, saugt von ungelösten Verunreinigungen ab, säuert mit Eisessig an und schüttelt noch einmal mit Methylenchlorid aus. Nach dem Abdampfen des Lösungs-

mittels trennt man über eine Kieselgel-Säule (Fließmittel Essigester/Methanol = 98 : 2) von geringen Mengen noch vorhandener Nebenprodukte ab. Das Produkt kristallisiert aus Äther.

Ausbeute 2,8 g (38 %), Schmp. 192 – 93°; Analyse  $C_{15}H_{14}N_2O_2$  (254,3)

Ber.: C 70,80; H 5,56; N 11,00; Gef.: C 70,58; H 5,68; N 10,77; IR (Nujol) 3360 NH, 3340 OH, 1650 CO; NMR (DMSO- $d_6$ ) 7,38-7,68 (COCH<sub>2</sub>) m, [2]; 6,28-6,68 (NHCH<sub>2</sub>) m, [2]; 5,21 (OH) [1], br., ex.; 2,45-3,78 (ArH) m, [8]; 0,8 (NH), [1], ex.

*8-(4-Diäthylaminophenylazo)-5-nitroso-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-on (66)*

2,5 g 14 werden in halbkonz. Salzsäure und Alkohol gelöst und durch portionsweise Zugabe von Zinkpulver unter Rühren reduziert. Dann diazotiert man mit einer wäßrigen Lösung von 1,2 g Natriumnitrit und kuppelt mit 1,3 g Diäthylanilin. Unter Eiskühlung macht man mit konz. Ammoniak alkalisch, wobei das Produkt ausfällt und die Zinksalze in Lösung gehen. Man saugt ab, nimmt in Methylenchlorid auf, trocknet mit Magnesiumsulfat, gibt Kohle zu und saugt erneut ab. Man dampft ein und kristallisiert das tiefrote Produkt aus Essigester/Isopropyläther um.

Ausbeute 2,24 g (55 %), Schmp. 229 – 31°; Analyse  $C_{25}H_{26}N_6O_2$  (442,5) Ber.: C 67,8; H 6,14; N 18,98; Gef.: C 68,61; H 5,95; N 18,94; NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,8 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) t, J = 7 Hz, [6]; 6,9-7,20 (CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) m, [2]; 6,52 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) q, J = 7 Hz, [4]; 5,52-5,82 (N-CH<sub>2</sub>) m, [2]; 2,03-3,33 (ArH) m, [12];

*8-(4-Diäthylaminophenylazo)-1-phenyl-5-trifluoracetyl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-on (67)*

6 g 61 werden wie bei 63 diazotiert und gekuppelt. Das orangerote Pulver kristallisiert aus Äthanol/Wasser.

Ausbeute 3,7 g (42,3 %), Schmp. 183 – 86°; Analyse  $C_{27}H_{26}F_3N_5O_2$  (509,5)

Ber.: C 64,77; H 5,17; N 13,4; F 11,15; Gef.: C 64,60; H 5,20; N 13,20; F 10,96; IR (Nujol) 3310 NH, 1660 CO; NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,78 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) t, J = 7 Hz, [6]; 6,97-7,32 (COCH<sub>2</sub>) m, [2]; 6,52 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) q, J = 7 Hz, [4]; 6,07 (N-CH<sub>A</sub>) br., [1]; 5,12 (N-CH<sub>B</sub>) br., [1]; 2,02-3,32 (ArH) m, [12]

*8-(4-Diäthylaminophenylazo)-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-on (68)*

2,5 g 67 werden in warmem Äthanol gelöst und mit wenig 6n NaOH kurz erwärmt. Das rote Produkt wird mit Wasser ausgefällt, abgesaugt und mit Wasser sowie kaltem Äthanol gewaschen.

Ausbeute 1,7 g (83,5 %); Schmp. 260°; Analyse  $C_{25}H_{27}N_5O$  (413,5)

Ber.: C 72,61; H 6,58; N 16,94; Gef.: C 72,38; H 6,37; N 16,70; IR (Nujol) 3310 NH, 1660 CO; NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8,82 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) t, J = 7 Hz, [6]; 7,23 (CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) t, J = 6,0, [2]; 6,53 (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 2, J = 7 Hz, [4]; 6,07 (COCH<sub>2</sub>) t, J = 6 Hz, [2]; 5,43 (NH) br., [1]; 2,08-3,33 (ArH) m, [12]

*8-(p-Nitrobenzyliden)-amino-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2(3H)-on (69)*

4,4 g 62 und 4 g 4-Nitro-benzaldehyd werden 60 Min. am Wasserabscheider erhitzt. Man engt ein, filtriert die roten Kristalle ab und wäscht mit Toluol nach.

Ausbeute 3,9 g (58 %), Schmp. 188°; Analyse  $C_{22}H_{18}N_4O_3$  (385,3)

Ber.: C 68,5; H 4,44; N 14,6; Gef.: C 68,77; H 4,71; N 14,15; IR (Nujol) 3370 NH, 1670 CO; NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7,26 (CO-CH<sub>2</sub>) t, J = 6,5 Hz, [2]; 6,11 (NH-CH<sub>2</sub>) t, J = 6,5 Hz, [2]; 6,59 (NH) br., [1]; 1,6-3,17 (ArH) m, [12]; 0,87 (N=CH) s, [1]