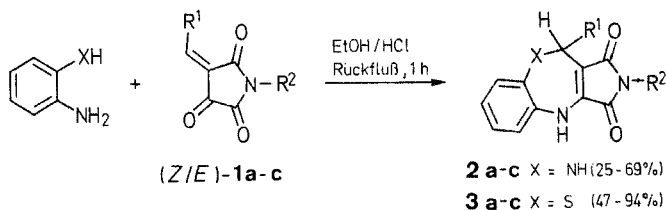


charakteristische Abbau des Dicarbonsäureimid-Systems unter 4-Methylphenylisocyanat- und Kohlenmonoxid-Abspaltung zu signifikanten Fragmenten statt.



(Z/E)-1,2,3	R ¹	R ²
a	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄
b	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄
c	3-NO ₂ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄

Eine einfache Synthese neuer 2-Aryl-substituierter 2,5-Dihydro-1H-1,5-benzodiazepin- und 2,5-Dihydro-1,5-benzothiazepin-3,4-dicarbonsäure-N-aryl-imide

Manfred Augustin,* Peter Jeschke

Sektion Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Weinbergweg 16, DDR-4050 Halle/Saale, German Democratic Republic

A Simple Synthesis of Some New 2-Aryl-Substituted 2,5-Dihydro-1H-1,5-benzodiazepine- and 2,5-Dihydro-1,5-benzothiazepine-3,4-dicarboxylic N-Arylimides

2-Aryl-substituted 2,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepine- and 2,5-dihydro-1,5-benzothiazepine-3,4-dicarboxylic N-aryl-imides are easily prepared in 25-94% yields by cyclocondensation of (Z/E)-1-aryl-4-arylmethylenpyrrolidine-2,3,5-triones with *o*-phenylenediamine or *o*-aminothiophenol in ethanol.

Untersuchungen hinsichtlich weiterer Herstellungsmethoden für 1H-1,5-Benzodiazepin- und 1,5-Benzothiazepin-Derivate führten zu einem einfachen, allgemeinen Verfahren zur Synthese dieser siebengliedrigen Heterocyklen¹⁻⁴, die zunehmend auf pharmakologisches Interesse stießen^{4,5}.

Wie wir jetzt fanden, können auch die (Z/E)-1-Aryl-4-arylmethylen-pyrrolidin-2,3,5-trione **1** als α,β -ungesättigte Carbonylstrukturen mit *o*-Phenyldiamin bzw. *o*-Aminothiophenol in Gegenwart katalytischer Mengen konzentrierter Salzsäure nach dem gleichen Syntheseprinzip zu den orange gefärbten 2-Aryl-2,5-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-3,4-dicarbonsäure-N-aryl-imiden **2** und gelben 2-Aryl-2,5-dihydro-1,5-benzothiazepin-3,4-dicarbonsäure-N-aryl-imiden **3** reagieren.

Die Pyrrolidin-trione (Z/E)-**1** werden durch Umsetzung von N-Aryl-2-hydroxy-maleinamidsäuremethylester mit entsprechenden aromatischen Aldehyden in Eisessig/konzentrierter Schwefelsäure (1:1) dargestellt⁶.

Durch Addition an die polarisierte exocyclische C=C-Doppelbindung von (Z/E)-**1a-c** und nachfolgender Cyclokondensation sind damit auf einfachem Wege in einer Eintopfreaktion die bisher nicht beschriebenen heterocyclischen Siebenring-Dicarbonsäureimide **2a-c** bzw. **3a-c** zugänglich.

Eine Bestätigung für die 2,5-Dihydro-1H-1,5-benzodiazepin- und 2,5-Dihydro-1,5-benzothiazepin-Struktur liefern die Massenspektren von **2c** und **3b**, die durch ein intensives Molekülion charakterisiert sind. Neben der Abspaltung der Arylradikale R¹ aus der 2-Position der Molekülionen, findet vor allem der

In den ¹H-NMR-Spektren erscheinen die Methin-Protonen in **2a-c**, infolge Kopplung mit der nachbarständigen NH-Gruppierung, als Dublett bei 6.87-7.03 ppm (³J_{H-H} = 4 Hz)⁷ – die CH- und NH-Protonen von **3a-c** treten als Singulett bei 5.77-6.03 ppm bzw. 10.38-10.49 ppm auf, wobei ihre zunehmende Tieffeldverschiebung von den Substituenten am Arylring R¹ abhängt.² Das im ¹³C-NMR-Spektrum von 2,5-Dihydro-1,5-benzothiazepin **3b** beobachtete Signal des (4-Cl-C₆H₄-CH-S-) Strukturelements entspricht in seiner chemischen Verschiebung (δ = 46.8) der Literatur^{2,8}, die Lage der CO-Signale (δ = 166.6, 169.9) läßt sich gut mit der Dicarbonsäureimid-Struktur vereinbaren.

Der N-(4-Methylphenyl)-2-hydroxy-maleinamidsäuremethylester entstand aus der entsprechenden Amidsäure⁹ durch Veresterung in Gegenwart von Phosphorpentoxid analog Lit.¹⁰

Die Darstellung der Verbindungen **2** bzw. **3** erfolgte unter Stickstoff-Atmosphäre. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden getrocknet.

(Z/E)-1-Aryl-4-arylmethylen-pyrrolidin-2,3,5-trione (**1a-c**); allgemeine Arbeitsvorschrift⁶:

In ein Säuregemisch aus Eisessig (90 mL) und konz. H₂SO₄ (90 mL) werden bei Raumtemperatur portionsweise N-(4-Methylphenyl)-2-hydroxy-maleinamidsäuremethylester (5.4 g, 23 mmol) und der entsprechende aromatische Aldehyd (30 mmol) gegeben. Nach weiteren 24 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser (750 mL) gegossen, der ausgefallene Feststoff abgetrennt, mit H₂O (3 × 150 mL) gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert.

(Z/E)-1-(4-Methylphenyl)-4-benzyliden-pyrrolidin-2,3,5-trion (**1a**): Ausbeute 2.68 g (40%); Schmp. 222°C Zers. (AcOH).

C₁₈H₁₃NO₃ ber. C 74.21 H 4.49 N 4.80
(291.3) gef. 74.18 4.40 4.69

IR (KBr): ν = 1620 (C=C); 1710, 1750, 1790 cm⁻¹ (CO).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆/HMDS = Hexamethyldisilazan): δ = 2.50 (s, 3 H, CH₃); 2.58 (s, 3 H, CH₃); 7.34-7.88 (m, 14 H_{arom}); 8.15 (s, 1 H, HC=); 8.20 (s, 1 H, HC=); 8.54-8.76 (m, 4 H_{arom}).

(Z/E)-1-(4-Methylphenyl)-4-[(4-chlorphenyl)methylen]-pyrrolidin-2,3,5-trion (**1b**): Ausbeute 3.29 g (44%); Schmp. 238-242°C (AcOH).

C₁₈H₁₂ClNO₃ ber. C 66.36 H 3.71 N 4.29
(325.7) gef. 66.42 3.75 4.05

IR (KBr): ν = 1620 (C=C); 1700, 1745, 1795 cm⁻¹ (CO).

¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆/HMDS): δ = 2.50 (s, 3 H, CH₃); 2.56 (s, 3 H, CH₃); 7.40 (s, 4 H_{arom}); 7.52 (s, 4 H_{arom}); 7.83 (d, 2 H_{arom}, J = 9 Hz); 7.85 (d, 2 H_{arom}, J = 9 Hz); 8.10 (d, 2 H_{arom}, J = 9 Hz); 8.14 (s, 1 H, HC=); 8.20 (s, 1 H, HC=); 8.65 (d, 2 H_{arom}, J = 9 Hz).

(Z/E)-1-(4-Methylphenyl)-4-[(3-nitrophenyl)methylen]-pyrrolidin-2,3,5-trion (**1c**): Ausbeute 3.32 g (43%); Schmp. 227-229°C (AcOH).

C₁₈H₁₂N₂O₅ ber. C 64.28 H 3.59 N 8.32
(336.3) gef. 64.16 3.69 8.04

Tabelle. 2-Aryl-2,5-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepin- und 2-Aryl-2,5-dihydro-1,5-benzothiazepin-3,4-dicarbonsäure-*N*-(4-methylphenyl)-imide (**2a–c**, **3a–c**)

Pro- dukt	Ausbeute (%)	Schmp. (°C) (Solvens)	Summenformel ^a (Molmasse)	IR (KBr) ^b ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ /TMS) ^c δ , <i>J</i> (Hz)	MS (10–16 eV) ^d <i>m/z</i> (%)
2a	27	251–253 ^e (AcOH)	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ (381.4)	3300, 1770, 1720, 1665	2.15 (s, 3H, CH ₃); 5.93 (d, 1H, <i>J</i> = 4, NCH); 6.93 (d, 1H, <i>J</i> = 4, NH); 7.03–7.58 (m, 12H _{arom}); 11.01 (s, 1H, NH)	
2b	25	236–237 ^e (AcOH)	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ (415.8)	3330, 1770, 1720, 1675	2.15 (s, 3H, CH ₃); 5.87 (d, 1H, <i>J</i> = 4, NCH); 6.87 (d, 1H, <i>J</i> = 4, NH); 6.88–7.76 (m, 12H _{arom}); 11.06 (s, 1H, NH)	
2c	69	250–252 ^e (AcOH)	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₄ (426.4)	3330, 1770, 1725, 1685	2.16 (s, 3H, CH ₃); 6.02 (d, 1H, <i>J</i> = 4, NCH); 7.03 (d, 1H, <i>J</i> = 4, NH); 7.10–8.62 (m, 12H _{arom}); 11.20 (br, s, 1H, NH)	426 (M ⁺ , 100); 397 (64); 378 (29); 367 (16); 351 (16); 304 (55); 293 (46); 276 (41); 265 (97); 251 (43); 219 (74); 193 (32); 158 (22); 133 (90)
3a	47	246–247 (AcOH)	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ S (398.4)	1675, 1720, 1775, 3285	2.54 (s, 3H, CH ₃); 5.77 (s, 1H, SCH); 7.03– 7.15 (m, 3H _{arom}); 7.30 (s, 5H _{arom}); 7.48 (s, 4H _{arom}); 7.73–7.91 (m, 3H _{arom}); 10.38 (s, 1H, NH)	
3b^f	82	241–242 (AcOH)	C ₂₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S (432.9)	1665, 1715, 1770, 3310	2.54 (s, 3H, CH ₃); 5.81 (s, 1H, SCH); 7.06– 7.30 (m, 3H _{arom}); 7.36 (s, 4H _{arom}); 7.50 (s, 4H _{arom}); 7.78–7.94 (m, 1H _{arom}); 10.38 (s, 1H, NH)	432 (M ⁺ , 88); 403 (52); 369 (13); 326 (17); 321 (17); 298 (53); 271 (100); 236 (38); 176 (5); 160 (20); 135 (33); 133 (34); 125 (42)
3c	94	240–241 (AcOH)	C ₂₄ H ₁₇ N ₃ O ₄ S (443.4)	1665, 1720, 1775, 3295	2.53 (s, 3H, CH ₃); 6.03 (s, 1H, SCH); 7.01– 7.20 (m, 3H _{arom}); 7.48 (s, 4H _{arom}); 7.54–8.20 (m, 5H _{arom}); 10.49 (s, 1H, NH)	

^a Die Mikroanalysen zeigen eine befriedigende Übereinstimmung mit den berechneten Werten: C $\pm$ 0.21, H $\pm$ 0.09, N $\pm$ 0.22, Cl $\pm$ 0.12, S $\pm$ 0.05.^b IR-Aufnahmen mit einem Specord 71 IR.^c Mit einem Spektrometer Varian HA-100 D-15 (100 MHz) bzw. Bruker WP 200 (200 MHz) aufgenommen. Die Verbindungen **2a–c** wurden in Pyridin-*d*₅ gelöst.^d Mit einem EA-Massenspektrograph des Forschungsinstituts M. v. Ardenne (10–16 eV) aufgenommen.^e Flash-chromatographische Reinigung über Kieselgel Merck 60H für DC.^f ¹³C-NMR (Pyridin-*d*₅/TMS): δ = 20.8 (CH₃); 46.8 (SCH); 105.2, 124.0, 124.4, 124.8, 126.5, 128.4, 129.4, 129.7, 129.9, 130.2, 132.7, 136.0, 137.3, 137.5, 141.5, 145.5 (C_{arom}, C=C); 166.6, 169.9 (CO); mit einem Spektrometer Bruker WP 200 (50.32 MHz) aufgenommen.IR (KBr): ν = 1620 (C=C); 1705, 1750, 1790 cm⁻¹ (CO).¹H-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆/HMDs): δ = 2.53 (s, 3H, CH₃); 2.58 (s, 3H, CH₃); 7.43 (s, 4H_{arom}); 7.53 (s, 4H_{arom}); 7.68–8.94 (m, 8H_{arom}, 2H, HC=).**2-Aryl-2,5-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepin- und 2-Aryl-2,5-dihydro-1,5-benzothiazepin-3,4-dicarbonsäure-*N*-(4-methylphenyl)-imide **2a–c**, **3a–c**; allgemeine Arbeitsvorschrift:**

Das betreffende (*Z/E*)-1-Aryl-4-arylmethylen-pyrrolidin-2,3,5-trion (**1**; 24 mmol) wird in absolutem EtOH (50 mL) nacheinander mit *o*-Phenylendiamin (2.6 g; 24 mmol), gelöst in wenig absolutem EtOH, [bzw. *o*-Aminothiophenol (3.0 g; 24 mmol)] und konz. HCl (2 mL) versetzt. Anschließend wird 1 h unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen entstehen **3a–c** als gelbe Feststoffe, die abgesaugt, mit Et₂O (100 mL) gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert werden.

Bei **2a–c** erfolgt eine flash-chromatographische Reinigung über Kieselgel (Merck 60H für DC) mit Petrolether (Sdp. = 60–85°C)/EtOAc (3:1).

(7) Matsuo, K., Tanaka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 3724.(8) Toth, G., Szöllösy, A., Levai, A., Duddeck, H. *Org. Magn. Reson.* **1982**, *20*, 133.(9) Wohl, A., Freund, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 2300.(10) Schwartz, H. *French Patent* 1 348 769 (1964); *C. A.* **1964**, *60*, 13 192.

Received: 5 January 1987; revised: 3 April 1987

(1) Ried, W., Stahlhofen, P. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 815.(2) Schmidt, D.G., Zimmer, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4367.(3) Matsuo, K., Tanaka, K. *Yakugaku Zasshi* **1984**, *104*, 1004; *C. A.* **1985**, *102*, 6440.(4) Wünsch, K.-H., Ehlers, A. *Z. Chem.* **1970**, *10*, 361 und dort zitierte Literatur.(5) De Paulis, T., Betts, C.R., Smith, H.E., Mobley, P.L., Manier, D.H., Sulser, F. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1021.(6) Jeschke, P. *Dissertation*, Universität Halle, 1986.