

Compound **17a** forms colourless crystals from methanol, m.p. 197°C, yield 82 %. IR: 1550 (N=N), 1620 (C=N), 1680 cm^{-1} (CO). $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ (201.5) Calcd. C 41.7 H 4.0; Found C 41.5 H 4.4.

Compound **17b** forms colourless crystals from methanol, m.p. 160°C, yield 83 %. IR: 1550 (N=N), 1640 (C=N), 1760 cm^{-1} (CO). $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ (231.5) Calcd. C 41.5 H 4.3; Found 42.0 H 4.4.

Compound **15** forms yellow crystals from methanol, m.p. 155°C, yield 53 %. IR: 1550 (N=N), 1620 (C=N), 1750 (CO), 2200 cm^{-1} (conj. CN). $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ (222) Calcd. C 48.6 H 4.5; Found C 48.9 H 4.9.

Compound **18** forms pale yellow crystals from methanol, m.p. 225°C, yield 50 %. IR: 1550 (N=N), 1620 (δNH_2), 1675 (amide CO), 2220 (conj. CN), 3190, 3260 cm^{-1} (νNH). $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$ (193) Calcd. C 46.4 H 4.3; Found C 46.6 H 4.7.

References

- 1 F. Lambein, Y. H. Kuo and R. Van Parijs, *Heterocycles* **4**, 567 (1976).
- 2 G. B. Carr, H. G. Durham and D. K. Hass, *J. Med. Chem.* **20**, 934 (1977).
- 3 A. Corsaro, U. Chiacchio and G. Purrello, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 2154.
- 4 M. H. Elnagdi, M. A. E. Khalifa, M. K. A. Ibraheim and M. R. H. Elmoghayar, *J. Heterocycl. Chem.* **18**, 877 (1981).
- 5 M. H. Elnagdi and H. Wamhoff, *Chemistry Lett.* **1981**, 419.
- 6 M. R. H. Elmoghayar, M. K. Ibraheim, A. H. Elghandour and M. H. Elnagdi, *Synthesis* **1981**, 635.
- 7 M. H. Elnagdi, E. M. Zayed and S. Abdou in *Review on Heterocyclic Diazo Compounds*, *Heterocycles*, in press.
- 8 I. B. Douglass and F. B. Dains, *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 1408 (1934).
- 9 M. H. Elnagdi, M. R. H. Elmoghayar, D. H. Fleita and S. M. Fahmy, *J. Org. Chem.* **42**, 378 (1976).

[Ph 551]

Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 110–114 (1983)

Isoindolo[2,1-c][2,3]benzodiazepine

Jürgen Dusemund^{†)}

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2/4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 20. Januar 1982

Bei der Umsetzung des Isocumarins **2** mit Methylhydrazin entsteht als Hauptprodukt die Spiro-Verbindung **3b**, aus der die Titelverbindungen **8** und **9** dargestellt werden können.

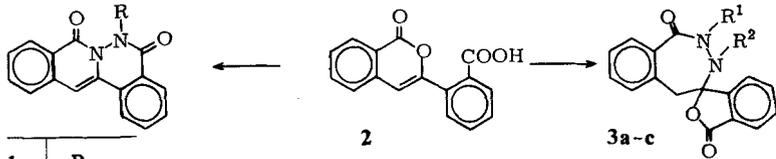
Isoindolo[2,1-c][2,3]benzodiazepines

Reaction of the isocoumarin **2** with methylhydrazine yields the spiro-compound **3b** as the major product. Compound **3b** was converted to the title compounds **8** and **9**.

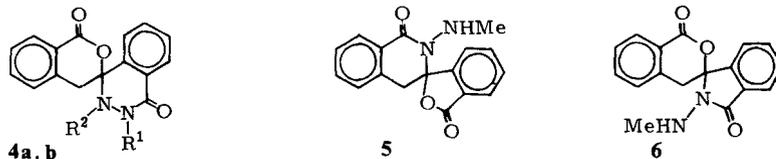
^{†)} Herrn Prof. Dr. Alfred Kreuzberger mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Isochino[3,2-a]phthalazin-5,8-dion (**1a**) ist aus dem Isocumarin **2** und Hydrazin leicht zugänglich¹⁾.

Unter gleichen Reaktionsbedingungen reagiert **2** mit Methylhydrazin zu **1b** (Nebenprodukt) und einer farblosen Substanz der Summenformel $C_{17}H_{14}N_2O_3$, für die sich sechs Spirolacton-Strukturen in Betracht ziehen lassen: **3a** und **b**, **4a** und **b**, **5** und **6**.



1	R
a	H
b	Me



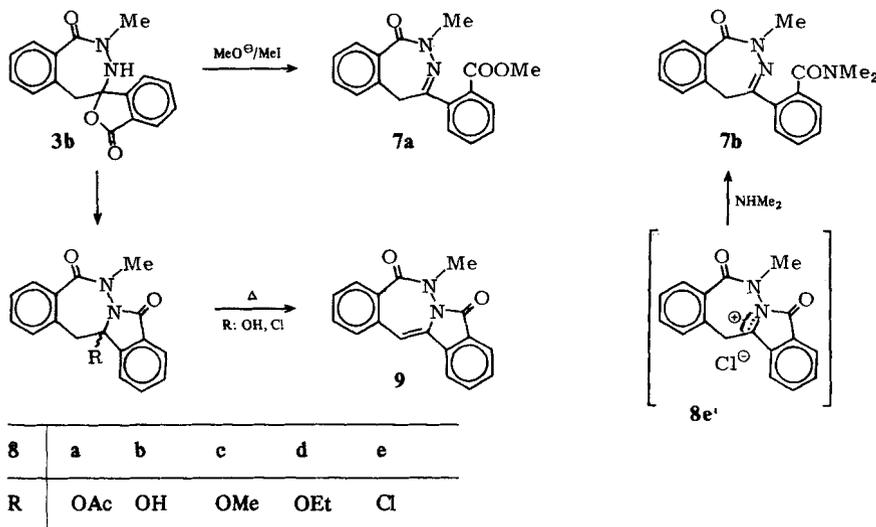
3,4	R ¹	R ²
a	H	Me
b	Me	H
c	Me	Me

Das ¹H-NMR-Spektrum des Hauptproduktes zeigt ein scharfes N-Methylprotonen-Singulett bei $\delta = 3.43$ ppm. Dieser Befund weist auf ein Methylhydrazid **3b** oder **4b** hin und schließt mit Sicherheit die Strukturen **3a** und **4a** sowie **5** und **6** aus. Die Größe der geminalen Kopplungskonstanten ($J = 14$ Hz) für das AB-System der Methylen-Protonen ist besser vereinbar mit der Diazepin-Struktur **3b** als mit der 6-Ring-Lactonstruktur **4b**. Auch das IR-Spektrum, das eine scharfe NH-Bande bei 3250 cm^{-1} zeigt, favorisiert durch eine Carbonyl-Bande bei 1772 cm^{-1} die 5-Ring-Lactonstruktur **3b**.

Die Ergebnisse der Alkylierungs- und Acylierungsreaktionen mit **3b** stehen in Einklang mit der für diese Verbindung erwarteten Reaktivität. Die Umsetzung von **3b** mit Dimethylsulfat führt unter Methylierung des Hydrazin-Stickstoff-Atoms zum bekannten N-(2),N-(3)-Dimethyl-Derivat **3c**¹⁾. Beim Behandeln von **3b** mit Natriummethylat wird der Lacton-Ring geöffnet und nach Zusatz von Methyljodid der Ester **7a** gebildet.

Versuche zur N-Acylierung scheiterten. **3b** reagiert mit Acetylchlorid oder Acetanhydrid zum chiralen Acylal **8a**, das durch alkalische Hydrolyse in das O,N-N-Halbacetal **8b** überführt werden kann (breite OH-Bande im IR-Spektrum bei 3300 cm^{-1}).

Beim trockenen Erhitzen von **8b** erfolgt Dehydratisierung zum Isoindolobenzodiazepin **9**. Wegen der Hitzeinstabilität des Produkts muß die Reaktion rechtzeitig abgebrochen werden. Die nur 5-proz. Ausbeute ist unbefriedigend und die sc Abtrennung vom Edukt



aufwendig. Ähnliche Schwierigkeiten treten bei der thermischen Cyclisierung von **3b** zu **9** bei 215° auf. Vorteilhafter läßt sich **9** aus **8b** nach der Schlepplmittelmethode (Toluol, *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator) darstellen, wobei in brauchbarer Ausbeute ein reines Produkt erhalten wird.

Durch Begasen heißer alkohol. Lösungen von **8b** mit Chlorwasserstoff werden O,N-N-Acetale gebildet: in Methanol **8c** und in Ethanol **8d**. Der Austausch der OH-Gruppe gegen Chlor gelingt in glatter Reaktion durch Erhitzen von **8b** mit Thionylchlorid in Tetrahydrofuran. Das so erhaltene N- α -Chloralkylamid **8e** kann in *o*-Chlortoluol unter Zusatz von Kaliumcarbonat in etwa 10proz. Ausbeute zu **9** dehydrohalogeniert werden.

Beim Einleiten von gasförmigen Dimethylamin in eine Lösung von **8e** in Tetrahydrofuran erfolgt Aminolyse des 5-Ring-Lactams unter Bildung des Säureamids **7b**. Möglicherweise reagiert **8e** als N-Acylhydrazonium-chlorid **8e'**, das die Ringöffnung begünstigt.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für die Unterstützung meiner Untersuchungen.

Experimenteller Teil

6-Methyl-5,6-dihydro-8H-isochino[3,2-a]phthalazin-5,8-dion (**1b**)¹⁾ und 2-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2,3-benzodiazepin[4-spiro-3']isobenzofuran-1-1'-dion (**3b**)

2.7 g (ca. 10 mmol) **2** und 0.6 g Methylhydrazin in 100 ml Ethanol wurden 12 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten des Reaktionsgemisches wurde abgesaugt (**1b**; Ausb. 35% d.Th.), das Filtrat i. Vak. eingengt und der harzige Rückstand in 50 ml Aceton gelöst. Nach wenigen min kristallisiert **3b** in farblosen Nadeln aus. Schmp. $215\text{--}216^\circ$ (DMSO/ H_2O); Ausb. 46% d.Th. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (294.3) Ber. C 69.4 H 4.79 N 9.5 Gef. C 69.2 H 4.85 N 9.5, Mol.-Masse 294 (ms). – IR (KBr): 3250 (scharf, NH), 1772, 1635 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.0–7.3 (m, 6H,

aromat.), 7.1–6.9 (m, 1H, aromat.), 6.8–6.6 (m, 1H, aromat.), 5.6 (s, breit, 1H, austauschb., NH), 3.8 und 2.9 (AB-System, je 1H, J = 14, CH₂), 3.43 (s, 3H, N-CH₃).

2,3-Dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2,3-benzodiazepin[4-spiro-3']isobenzofuran-1,1'-dion (**3c**)

Durch Methylierung von **3b** mit Dimethylsulfat in Aceton unter Zusatz von Kaliumcarbonat. Ausb. 45 % d.Th., Schmp. 177° (Ligroin) (Lit.¹⁾: 176°).

2-(2-Methyl-1-oxo-2,5-dihydro-1H-2,3-benzodiazepin-4-yl)-benzoesäuremethylester (**7a**)

0.3 g (1 mmol) **3b** wurden in einer Lösung von 50 mg Natrium und 30 ml Methanol unter Erwärmen gelöst. Nach Einengen i.Vak. zur Trockne wurde der Rückstand in 5 ml Dimethylformamid aufgenommen, mit 1 ml Methyljodid versetzt und 2 h gerührt. Aufarbeitung wie üblich¹. Aus Aceton/Petrolether farblose Würfel. Schmp. 200–201°. Ausb. 65 % d.Th. C₁₈H₁₆N₂O₃ (308.4) Ber. C 70.1 H 5.23 N 9.1 Gef. C 69.9 H 5.51 N 9.2, Mol.-Masse 308 (ms). – IR (KBr): 1715 (Ester), 1620 cm⁻¹ (Amid). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.1–7.9 (m, 2H, aromat.), 7.6–7.4 (m, 4H, aromat.), 7.1–6.9 (m, 2H, aromat.), 3.9 (s, 2H, CH₂), 3.85 (s, 3H, O-CH₃), 3.6 (s, 3H, N-CH₃).

4b-Acetoxy-11-methyl-4b,5,10,11-tetrahydro-13H-isoindolo[2,1-c][2,3]benzodiazepin-10,13-dion (**8a**)

A: 1 g **3b** wurde in 30 ml Acetanhydrid unter Zusatz von 2 Tropfen Pyridin 5 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i.Vak. wurde der ölige Rückstand in Chloroform gelöst und mit 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet, eingengt und der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 182–184°, Ausb. 84 % d.Th. C₁₉H₁₆N₂O₄ (336.4) Ber. C 67.9 H 4.79 N 8.3 Gef. C 67.7 H 4.83 N 8.3, Mol.-Masse 336 (ms). – IR (KBr): 1745 (CO, Acetyl), 1730 (5-Ring-Lactam), 1655 cm⁻¹ (CO, 7-Ring). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 7.9–6.9 (m, 7H, aromat.), 6.7–6.6 (m, 1H, aromat.), 3.74 (s, 2H, CH₂), 3.55 (s, 3H, N-CH₃), 2.12 (s, 3H, CO-CH₃).

B: Durch Zutropfen von Acetylchlorid zu einer Suspension von **3b** in Aceton und Kaliumcarbonat bei 50°. Ausb. 50 % d.Th.

4b-Hydroxy-11-methyl-4b,5,10,11-tetrahydro-13H-isoindolo[2,1-c][2,3]benzodiazepin-10,13-dion (**8b**)

Eine Suspension von 1.5 g **8a** und 6 ml 4proz. Natronlauge in 50 ml Ethanol wurde 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i.Vak. wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Salzsäure angesäuert und aus Aceton/Petrolether umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 247°, Ausb. 86 % d.Th. C₁₇H₁₄N₂O₃ (294.3) Ber. C 69.4 H 4.79 N 9.5 Gef. C 69.3 H 4.86 N 9.7, Mol.-Masse 294 (ms). – IR (KBr): 3300 (breit, OH), 1735, 1720 (CO, 5-Ring), 1640 cm⁻¹ (CO, 7-Ring). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.7–6.9 (m, 7H, aromat.), 6.7–6.6 (m, 1H, aromat.), 4.13 (s, 1H, austauschb., OH), 3.7 und 3.3 (AB-System, je 1H, J = 14, CH₂), 3.49 (s, 3H, N-CH₃).

4b-Methoxy-11-methyl-4b,5,10,11-tetrahydro-13H-isoindolo[2,1-c][2,3]benzodiazepin-10,13-dion (**8c**)

In eine Lösung von 0.1 g **8b** in 20 ml Methanol wurde 1 min Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach Einengen i.Vak. wurde aus Ligroin umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 186°, Ausb. 58 % d.Th. C₁₈H₁₆N₂O₃ (308.3) Ber. C 70.1 H 5.23 N 9.1 Gef. C 69.9 H 5.41 N 9.3, Mol.-Masse 308 (ms). – IR (KBr): 1733 (CO, 5-Ring), 1655 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.9–6.9 (m, 7H, aromat.), 6.6–6.5 (m, 1H, aromat.), 3.7 und 3.3 (AB-System, je 1H, J = 14, CH₂), 3.59 (s, 3H, N-CH₃), 3.13 (s, 3H, O-CH₃).

4b-Ethoxy-11-methyl-4b,5,10,11-tetrahydro-13H-isoindolo[2,1-c][2,3]benzodiazepin-10,13-dion (8d)

Durch Einleiten von HCl-Gas in eine ethanolische Lösung von **8b**. Farblose Nadeln (Aceton/Petrolether), Schmp. 200°, Ausb. 50 % d.Th. $C_{19}H_{18}N_2O_3$ (322.4) Ber. C 70.8 H 5.63 N 8.7 Gef. C 70.5 H 5.86 N 8.6, Mol.-Masse 322 (ms). – IR (KBr): 1730, 1665 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.8–6.9 (m, 7H, arom.), 6.7–6.6 (m, 1H, arom.), 3.7 und 3.3 (AB-System, je 1H, J = 14, 5- CH_3), 3.2 (mc, 2H, O- $CHH-CH_3$), 3.56 (s, 3H, N- CH_3), 1.21 (t, 3H, J = 6, CH_2-CH_3).

4b-Chlor-11-methyl-4b,5,10,11-tetrahydro-13H-isoindolo[2,1-c][2,3]benzodiazepin-10,13-dion (8e)

1 g **8b** und 5 ml Thionylchlorid in 100 ml absol. THF wurden 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i.Vak. zur Trockne wurde der Rückstand aus absol. Chloroform/Petrolether umkristallisiert. Farblose Nadeln, die sich ab 160° unter Chlorwasserstoffabspaltung zersetzen. $C_{17}H_{13}ClN_2O_2$ (312.8) Ber. C 65.3 H 4.19 Cl 11.3 N 9.0 Gef. C 64.9 H 3.92 Cl 11.7 N 8.7, Mol.-Masse 312 (ms). – IR (KBr): 1732, 1675, 1640 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.4 (mc, 7H, arom.), 6.65 (mc, 1H, arom.), 4.07 und 3.65 (AB-System, je 1H, J = 14, CH_2), 3.71 (s, 3H, N- CH_3).

11-Methyl-10,11-dihydro-13H-isoindolo[2,1-c][2,3]benzodiazepin-10,13-dion (9)

A: 0.5 g **8e** wurden in 30 ml o-Chlortoluol und 1 g trockenem Kaliumcarbonat 30 min unter Rühren auf 150–160° erhitzt. Die erhaltene Suspension wurde mit Petrolether versetzt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und der Rückstand mehrmals aus Ethanol umkristallisiert. Gelbe, verfilzte Nadeln. Schmp. 198–199° (Zers.). $C_{17}H_{12}N_2O_2$ (276.3) Ber. C 73.9 H 4.38 N 10.1 Gef. C 73.7 H 4.58 N 10.3, Mol.-Masse 276 (ms). – IR (KBr): 1720 (CO, 5-Ring), 1640 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.2–7.1 (m, 8H, arom.), 6.61 (s, 1H, olefin.), 3.46 (s, 3H, N- CH_3).

B: 0.2 g **8b** in 80 ml Toluol wurden unter Zusatz von TosOH 5 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Einengen i.Vak. gelbe Nadeln vom Schmp. 199–200° (EtOH), Ausb. 30 % d.Th.

2-(2-Methyl-1-oxo-2,5-dihydro-1H-2,3-benzodiazepin-4-yl)-benzoesäuredimethylamid (7b)

In eine Lösung von 0.2 g **8e** in 30 ml THF wurde 1 min Dimethylamin-Gas geleitet. Nach Einengen i.Vak. wurde aus Ether/Petrolether umkristallisiert. Farblose Plättchen, Schmp. 147°, Ausb. 80 % d.Th. $C_{19}H_{19}N_3O_2$ (321.4) Ber. C 71.0 H 5.96 N 13.1 Gef. C 71.1 H 5.84 N 13.1, Mol.-Masse 321 (ms). – IR (KBr): 1630 cm^{-1} (breit). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.1–7.9 (m, 1H, arom.), 7.7–7.3 (m, 7H, arom.), 3.91 (s, 2H, CH_2), 3.57 (s, 3H, 2- CH_3), 3.02 und 2.67 (je s, je 3H, NMe_2).

Literatur

- 1 J. Dusemund, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 925 (1982).
- 2 H. Böhme und M. Haake in Iminium Salts in Organic Chemistry, Ed. H. Böhme und H.G. Viehe, S. 150, John Wiley & Sons, New York 1976 und dort angegebene Lit.

[Ph 552]