

合成医薬品の研究（第2報<sup>1,2)</sup>）Pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine誘導体の合成

山脇泰彦, 渡辺正夫, 山村志郎, 斎藤清一  
田辺製薬株式会社有機化学研究所<sup>3)</sup>

Studies on Synthetic Drugs. II.<sup>1,2)</sup> Syntheses of Pyrrolo[1,2-d][1,4]-benzodiazepine Derivatives

YASUHIKO YAMAWAKI, MASAO WATANABE, SHIRO YAMAMURA  
and SEIICHI SAITO

Organic Chemistry Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.<sup>3)</sup>

(Received June 9, 1976)

Conversion of 10b-phenyl-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,6(2H,5H)-diones (IIIa-c) to pyrrolo-benzodiazepine derivatives was investigated. The Beckmann rearrangement of the oximes of IIIa-c with polyphosphoric acid gave 10b-phenyl-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,5,6(2H)-triones (VIIa-c) as major products and VIIa-c, instead of the expected normal rearrangement products (VIIIA-c or XIVa-c). The Schmidt reaction of IIIa, b afforded two isomers of the rearrangement products; 11b-phenyl-7,11b-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine-3,6(2H,5H)-diones (VIIIA, b) and 11b-phenyl-5,11b-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-d][2,4]benzodiazepine-3,7(2H,6H)-diones (XIVa, b), together with VIIa, b. Similar treatment of IIIc, however, resulted in formation of a sole product VIIc. A number of derivatives of VIIA, b were synthesized for pharmacological evaluation.

**Keywords**—alkylation; chlorination; N-chlorosuccinimide; polyphosphoric acid; Beckmann rearrangement; Schmidt rearrangement; lactam; pyrrolo-benzodiazepine; pyrrolo-isoindoline; pyrrolo-isoquinoline

1,4-Benzodiazepine系化合物(I)には多くの生理活性誘導体が見出され、特にマイナートランキライザーとして有用な医薬品が開発されているが、またその三環性誘導体(II)についても強力な作用を有するものが多数報告されている。<sup>4)</sup>

著者らは前報<sup>1)</sup>において、pyrrolo-isoquinolone型化合物(III)を比較的簡単に合成する方法を見出したので、これより容易に到達できると考えられる三環性のpyrrolo-benzodiazepine型化合物(IV)への誘導を計画し、十数種の誘導体を合成して薬理試験に供した。この際に得られた若干の知見について報告する。

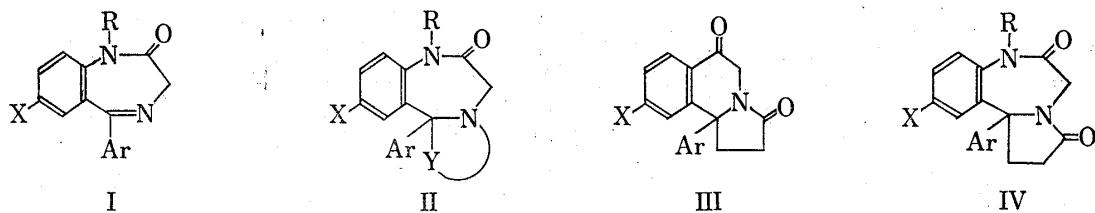


Chart 1

- 1) 第1報：山脇泰彦, 渡辺正夫, 山村志郎, 斎藤清一, 薬誌, 97, 127 (1977).
- 2) 日本薬学会第93年会で発表, 東京, 1973年4月.
- 3) Location: 2-2-50, Kawagishi, Toda, Saitama.
- 4) T. Miyadera, A. Terada, M. Fukunaga, Y. Kawano, T. Kamioka, C. Tamura, H. Takagi, R. Tachikawa, *J. Med. Chem.*, 14, 520 (1971); M.E. Dericq, J.V. Earley, R.I. Fryer, R.J. Lopresti, R.M. Schweiniger, L.H. Sterbach, H. Wharton, *Tetrahedron*, 27, 2591 (1971); T.L. Lemke, A.R. Hanze, *J. Heterocyclic Chem.*, 8, 125 (1971).

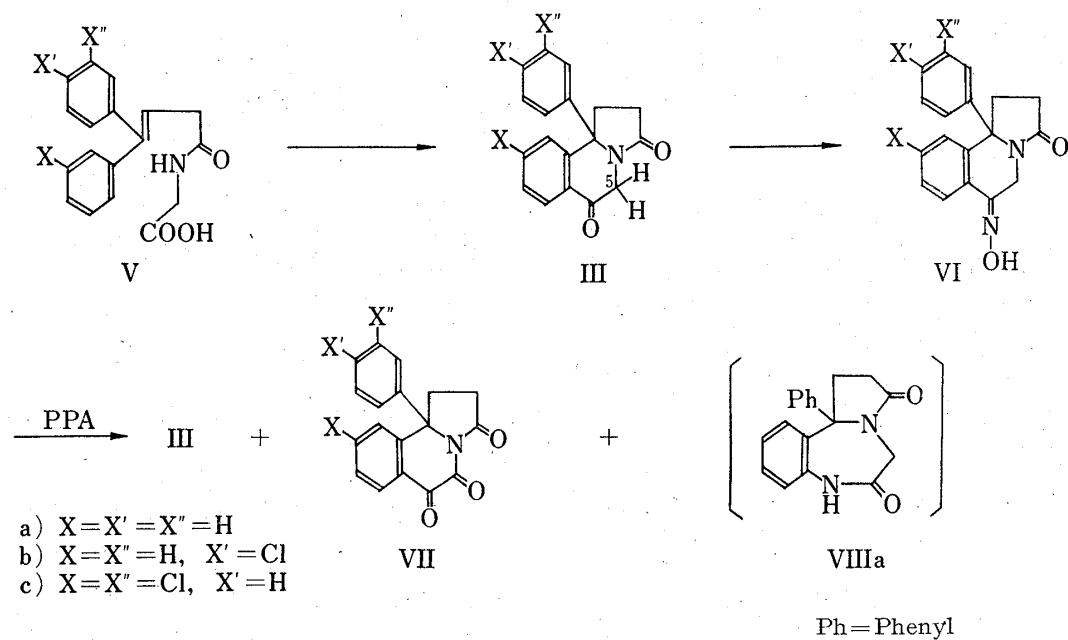


Chart 2

まずグリシン誘導体 (**V**) をポリリン酸（以下 PPA と略す）と加熱して容易に得られる keto-lactam (**III**)<sup>1)</sup> を出発原料として、その oxime (**VI**) の Beckmann 転位の検討から始めた。常法の濃硫酸、チオニルクロリド等の試薬ではいずれも原料回収に終った。ところが **VIIa** を PPA と加熱したところ予期せぬ成績体が得られた。すなわち目的とする正常の転位体らしきものはわずかに薄層クロマトグラフィー（以下 TLC と略す）上で認められるにすぎず、得られたものは oxime が単に加水分解された **IIIa** と trione (**VIIa**) であった。この異常生成物 (**VIIa**) はその赤外線吸収スペクトル（以下 IR と略す）において 1779, 1710 および 1695 cm<sup>-1</sup> にイミドおよびケントの存在を示し、また核磁気共鳴スペクトル（以下 NMR と略す）においては **IIIa** でみられた 5 位のメチレンプロトンによる δ 4.92 および 3.60 ppm の 2 対の doublet が本化合物で消失していることからその構造が推定された。この推定は元素分析および Chart 3 に示す一連の反応によって証明された。**VIIa** をメタノール性炭酸カリで処理すると keto-ester (**IX**) を与え、これを無水酢酸と処理すると N-acetate (**X**) が得られる。また **IX** は加熱により閉環して **VIIa** に戻る。一方 **VIIa** を炭酸カリ水溶液で扱うと keto-acid (**XI**) を与え、これをジアゾメタンでエステル化すると **IX** となり、DMF 中加熱すると脱炭酸再閉環して hydroxy-lactam (**XII**) が得られる。また **XI** を無水酢酸と加熱すると O-acetate (**XIII**) を与える。これらの反応は **VIIa** の構造からよく説明できるもので、さきのスペクトルデータと考え合せてその構造は明らかである。

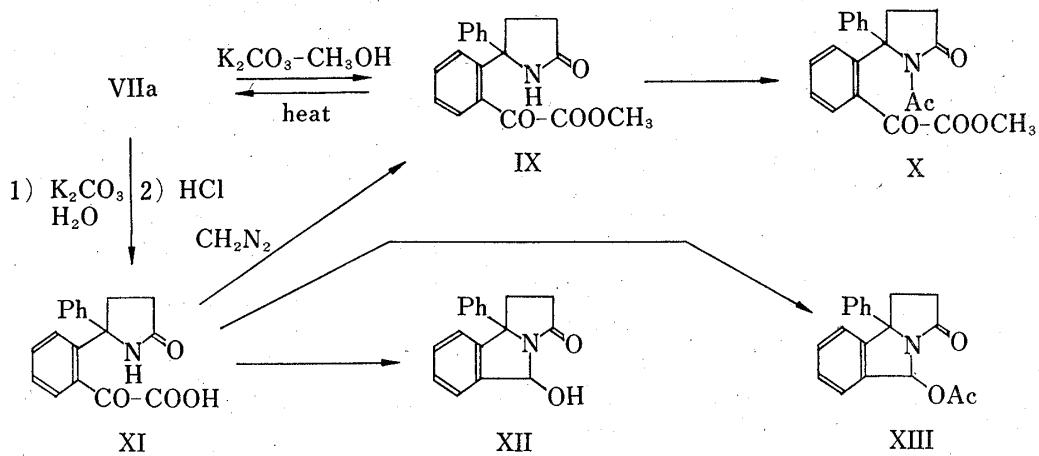


Chart 3

モノクロル体 (VIIb) についても同様に PPA と加熱して IIIb および VIIb が得られた。ジクロル化 (VIIc) の場合は VIIc を単離したのみで、IIIc は TLC 上でその存在を認めたにすぎなかった。

この異常生成物 VII の生成機構は明らかでないが、IIIa をヒドロキシルアミン塩酸塩と PPA 中加熱することによっても VIIa が得られることから、少くとも酸化剤はヒドロキシルアミンであると考えられる。

以上のように Beckmann 転位による方法では目的物を得ることができなかつたので、次に Schmidt 転位を試みた。IIIa を常法通り濃硫酸存在下ナトリウムアチドと反応させると、Chart 4 に示すように三種の結晶性成績体 (VIIa, VIIIa および XIVa) が得られた。このうち VIIa はさきに述べた Beckmann 転位の際の異常生成物 (VIIa) と IR の比較により同定し、VIIa および XIVa の構造は次のように決定した。両者の IR はそれぞれ  $1691$  と  $1679\text{ cm}^{-1}$  および  $1689$  と  $1660\text{ cm}^{-1}$  にいずれも 2 個のラクタムカルボニルに基く吸収を示し、さらに元素分析およびその他の機器分析の結果から、両者は目的とした正常の転位成績体であつて転位方向の違いにより生じた異性体であることが明らかとなった。さらに NMR をみると、VIIIa では 5 位のメチレンプロトンが  $\delta 4.38$  と  $3.96\text{ ppm}$  にそれぞれ doublet ( $J=16\text{ Hz}$ ) で現われるのに対して、XIVa では  $\delta 5.35$  と  $4.12\text{ ppm}$  にそれぞれ doublet ( $J=7, 14\text{ Hz}$ ) として観測される。しかも後者の doublet は重水処理により doublet ( $J=14\text{ Hz}$ ) に変化する。これらのことから VIIa および XIVa に対してそれぞれ 1,4-および 2,4-benzodiazepine 型構造を与えた。

またモノクロル体 (IIIb) を Schmidt 反応にかけると、IIIa の場合と同様に VIIb, VIIIb および XIVb を生成する。ジクロル体 (IIIC) では予期に反して VIIc を単離したのみで、正常の転位体を得ることはできなかつた。

かくして目的とする 1,4-benzodiazepine 骨格を得ることができたが、現在まで多数検討され

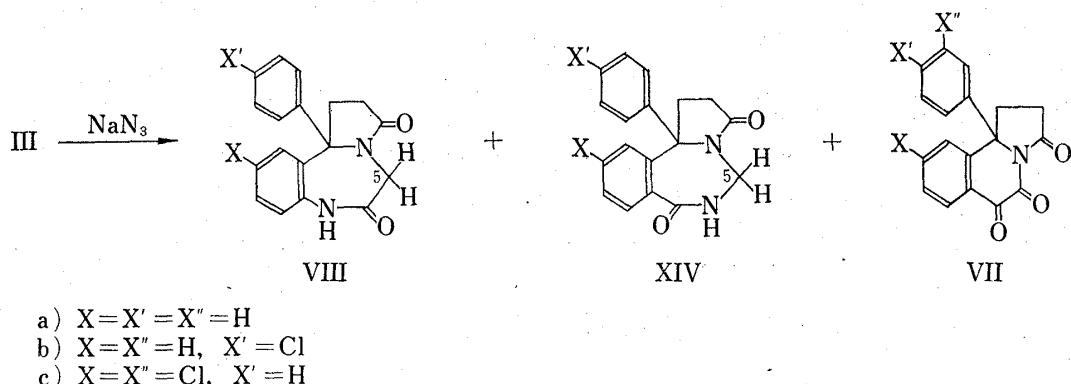


Chart 4

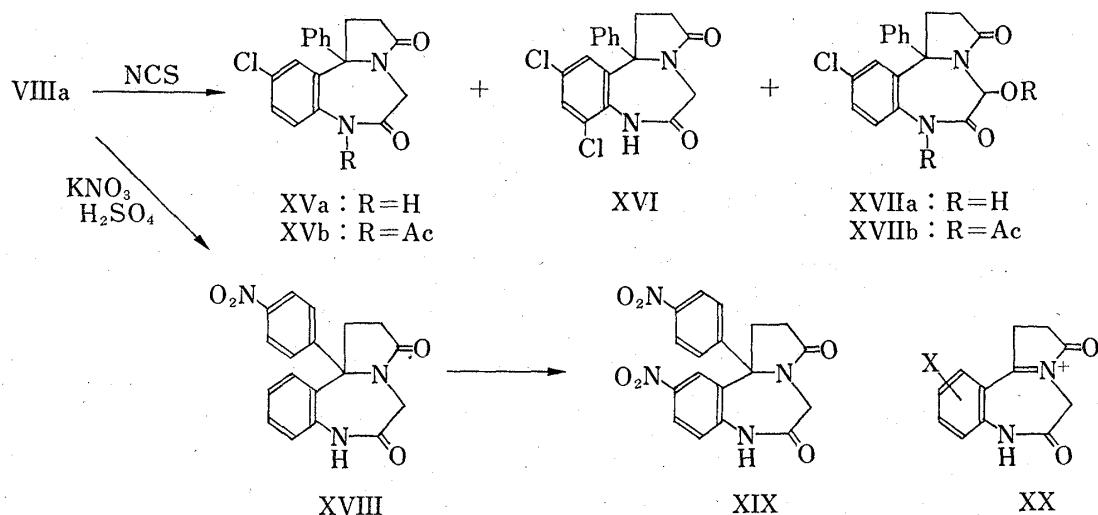


Chart 5

た 1,4-benzodiazepine 系化合物についての構造活性相関の知見から、ここに得た化合物においてもその 10 位にクロルあるいはニトロ基などを導入することが活性発現のために重要であると考えられる。その目的位置にクロルをもつようデザインされた IIIc から VIIc への転位反応が不成功に終ったので、Chart 5 に示すように別途にクロルおよびニトロ基の導入を試みた。

さきに合成した 1,4-benzodiazepine 体 (VIIIa) に DMF 中 N-chlorosuccinimide (以下 NCS と略す) 1.3 モル当量を反応させると三種の結晶成績体が得られ、それらは元素分析およびスペクトルデータからそれぞれモノクロル体 (XVa; 88.6%), ジクロル体 (XVI; 1.4%) およびモノクロル-モノハイドロオキシ体 (XVIIa; 4.0%) であることがわかった。XVI と XVIIa は XVa からの二次的生成物と考えられる。

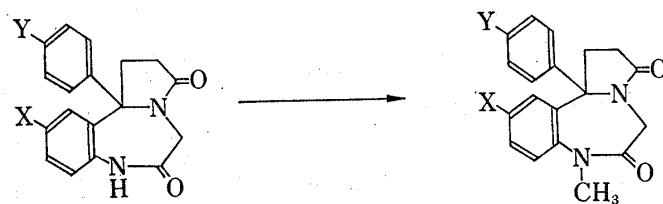
XVa のクロルの位置の決定にはマススペクトル (以下 MS と略す) の知見が特に有効であった。これまでに得た VIIIa, VIIIb の MS においては、いずれも核間のベンゼン環が脱離したフラグメント (XX) が base peak として観測される。XVa の MS では base peak が  $m/e$  ( $M^+ - 77$ ) であることから、クロルは核間のベンゼン環ではなく縮合ベンゼン環上にあることが明らかである。さらにその置換位置としては 8 位と 10 位の可能性が考えられるが、dihydrocarbostyryl<sup>5)</sup> および 1-benzazepin-2-one<sup>6)</sup> における同種の反応例から 10 位であると推定した。XVI におけるクロルについても上と同様にして 8, 10 位であると結論した。さらに hydroxy 体 (XVIIa) については NMR の結果より OH 基の位置を 5 位とした。即ち XVa の NMR でみられた 5 位のメチレンプロトンに基く AB 型の四重線が XVIIa あるいはその acetate (XVIIb) において認められず、これは 5 位に置換基あることを示している。

なお、上記のクロル化に際して NCS の量を増すと二次生成物 XVI, XVIIa が増加し、NCS の量を減らすと原料の回収が多くなる。

次にニトロ化であるが、VIIIa を 1 モル当量の硝酸カリで濃硫酸中冷時ニトロ化すると、モノニトロ体 (XVIII) が得られる。この構造は MS において base peak が  $m/e$  ( $M^+ - 122$ ) であることおよび NMR において核間ベンゼン環上のプロトンが 2 対の doublet として現われることから明らかである。このモノニトロ体 (XVIII) にさらに 1 モル当量の硝酸カリを反応させるとジニトロ体 (XIX) を与える。

以上のようにして合成した pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine 類に DMF 中種々のアルキルハライドを反応させて N-アルキル誘導体を得た。それら誘導体をまとめて Table I, II に示す。また各誘導体の薬理試験の結果、特に強い作用を有するものは見出せなかった。

TABLE I. 7-Methyl-11b-phenyl-7,11b-dihydro-1*H*-pyrrolo-[1,2-d][1,4]benzodiazepine-3,6(2*H*,5*H*)-diones

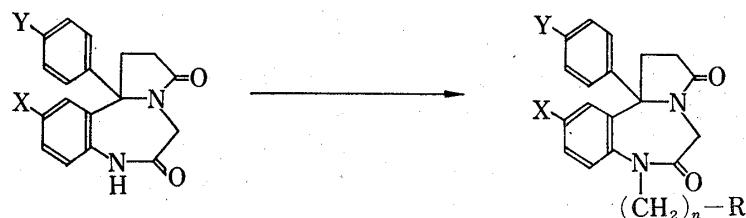


Compd. No.	X	Y	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)		
							C	H	N
XX	H	H	80	217—219.5	acetone	$C_{19}H_{18}O_2N_2$	74.49 (74.54)	5.92 (5.87)	9.15 (9.14)
XXI	H	Cl	80	214—216	AcOEt	$C_{19}H_{17}O_2N_2Cl$	66.96 (66.81)	5.03 (5.11)	8.22 (8.21)
XXII	Cl	H	63	213—214.5	AcOEt	$C_{19}H_{17}O_2N_2Cl$	66.96 (66.73)	5.03 (5.19)	8.22 (8.19)

5) B. Loev, M.F. Kormendy, *J. Org. Chem.*, **30**, 6163 (1965).

6) B. Loev, R.B. Greenwald, M.M. Goodmann, G.L. Zirkle, *J. Med. Chem.*, **14**, 849 (1971).

TABLE II. 7-Aminoalkyl-11b-phenyl-7,11b-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*d*][1,4]-benzodiazepine-3,6(2*H*,5*H*)-diones



Compd. No.	X	Y	n	R	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. <sup>a)</sup> solvent	Formula	Analysis (%)		
									Calcd. (Found)	C	H
XXIII	H	H	2	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	85	144—146.5	A	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$	72.70 (72.85)	6.93 6.75	11.56 11.26
XXIV	H	H	3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	70	154—157	A	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_3$	73.18 (73.28)	7.21 7.17	11.13 11.30
XXV	H	Cl	2	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	69	185—186	A	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$	66.41 (66.21)	6.11 6.01	10.56 10.55
XXVI	H	Cl	3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	82	210—212	B	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$	67.08 (67.44)	6.36 6.32	10.20 10.25
XXVII	Cl	H	2	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	49	213.5—214.5	B	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$	66.41 (66.20)	6.11 6.32	10.56 10.52
XXVIII	Cl	H	3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	58	217—219	B	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$	67.08 (67.28)	6.36 6.62	10.20 10.24
XXIX	Cl	H	2	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	66	256—258	C	$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$	68.58 (68.28)	6.44 6.51	9.59 9.83
XXX	Cl	H	3	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	61	189—191	A	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$	69.09 (68.82)	6.69 6.67	9.30 9.21
XXXI	Cl	H	2	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	47	255—258	D	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_3\text{Cl}$	65.52 (65.28)	5.96 6.12	9.55 9.34
XXXII	H	$\text{NO}_2$	2	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	60	217—220	B	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_4$	66.94 (66.79)	6.29 6.30	12.49 12.31
XXXIII	$\text{NO}_2$	$\text{NO}_2$	2	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	65	210—212	B	$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}_5$	60.84 (60.61)	5.51 5.66	14.19 13.94

a) A: AcOEt-n-hexane, B: AcOEt, C:  $\text{CHCl}_3$ -n-hexane, D:  $\text{CHCl}_3$ -MeOH-petr. ether

### 実験の部<sup>7)</sup>

10b-Phenyl-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,6 (2*H*,5*H*)-dione 6-oxime (VIIa) の PPA との加熱反応

Keto-lactam<sup>1)</sup> (IIIa) 2.77 g をエタノール 25 ml にとかし,  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  2.1 g, 酢酸ソーダ 4.1 g, 水 25 ml を加えて 1 時間還流する。冷後析出した結晶をろ取し, エタノールから再結晶して無色柱状晶の oxime (VIIa) 2.4 g (81%) を得る。mp 235—237° (decomp.). Anal. Calcd.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ : C, 73.95; H, 5.52; N, 9.58. Found: C, 73.64; H, 5.50; N, 9.43. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 3160 (OH), 1660 (C=O), 1625 (C=N).

この oxime (VIIa) 1.46 g を PPA 45 g と混合し浴温 130° にて 2.5 時間攪拌する。冷後冰水で分解し酢酸エチルで抽出する。抽出液は水,  $\text{NaHCO}_3$  水、水で順次洗浄し乾燥後溶媒を留去して粘稠な液体 1.3 g を得る。これにベンゼン少量を加えて結晶させろ取する。酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し微黄色板状晶 10b-phenyl-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,5,6 (2*H*)-trione (VIIa) 450 mg (30.9%) を得る。mp 179—181°. Anal. Calcd.  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ : C, 74.21; H, 4.50; N, 4.81. Found: C, 74.08; H, 4.60; N, 4.81. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>:

7) 融点は未補正。IR スペクトルは Hitachi 215 型, NMR スペクトルは JEOL JNM MH-60II 型 (内部標準に tetramethyl silane), Mass スペクトルは Hitachi RMU-6M 型により測定した。

1779, 1710 (CO-N-CO), 1695 (C=O).

粗結晶をろ取したベンゼン母液より溶媒を留去して得た鰥状残渣の大部分は oxime 体の水解された原料の ketone (IIIa) であることを TLC, GLC および IR により確認した。また TLC 上わずかに 1,4-benzodiazepine 体 (VIIIa) の存在を認めた。

**10b-Phenyl-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,5,6(2H)-trione (VIIa) の開環と再閉環** (i) Trione 体 (VIIa) 100 mg をメタノール 2 ml にとかし  $K_2CO_3$  微量を加えて 10 分間還流後溶媒を留去し、結晶性残渣をベンゼン-n-ヘキサンから再結晶して無色板状晶 methyl o-(5-oxo-2-phenyl-2-pyrrolidinyl)phenylglyoxylate (IX) 85 mg (76.5%) を得る。mp 172—174°. Anal. Calcd.  $C_{19}H_{17}O_4N$ : C, 70.57; H, 5.30; N, 4.33. Found: C, 70.38; H, 5.36; N, 4.44. IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 3356 (NH), 1755 (CO-O), 1712 (C=O). NMR δ ppm: 7.9—7.65 (2H, m), 7.6—7.1 (7H, m), 5.21 (1H, s), 4.80 (3H, s), 3.2—2.4 (4H, m).

この lactam (IX) を無水酢酸と加熱してアセチル化し、粗生成物をベンゼン-n-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶 methyl o-(1-acetyl-5-oxo-2-phenyl-2-pyrrolidinyl)phenylglyoxylate (X) を得る。mp 187—189°. Anal. Calcd.  $C_{21}H_{19}O_5N$ : C, 69.03; H, 5.24; N, 3.83. Found: C, 68.90; H, 5.37; N, 3.84. IR  $\nu_{max}^{CHCl_3}$  cm<sup>-1</sup>: 1770, 1755, 1720 (C=O). NMR δ ppm: 7.9—7.2 (9H, m), 3.55 (3H, s), 2.9—2.4 (4H, m), 2.0 (3H, s),

(ii) Trione 体 (VIIa) 100 mg を水 5 ml, アセトン 5 ml の混液にとかし,  $K_2CO_3$  30 mg を加えて水浴中 15 分間加熱する。冷後水約 30 ml で希釈し酢酸エチルで洗浄後希塩酸で酸性として析出する結晶をろ取、水洗乾燥、アセトンから再結晶して無色プリズム晶 o-(5-oxo-2-phenyl-2-pyrrolidinyl)phenylglyoxylic acid (XI) を得る。mp 143—144° (decomp.). Anal. Calcd.  $C_{18}H_{15}O_4N \cdot 1/2 CH_3COCH_3$ : C, 69.06; H, 5.36; N, 4.14. Found: C, 69.08; H, 5.02; N, 4.48. IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 3440 (NH). 2800—2500 (OH), 1750, 1660 (C=O).

この acid (XI) を酢酸エチル中ジアゾメタンで常法通りメチル化して得たものは IR において trione (VIIa) から導いた ester (IX) と一致した。

(iii) Ester (IX) を約 20 mmHg 減圧下浴温 180—190° に加熱する。冷後褐色ガラス状物質を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して無色板状晶 trione (VIIa) を得る。mp 179—181°。混融および IR の比較により同定。

**5-Hydroxy-9b-phenyl-5,9b-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-a]isoindol-3(2H)-one (XII)** Acid (XI) 1.5 g を DMF 30 ml にとかし 6 時間還流する。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルにとかして  $NaHCO_3$  水、水で洗浄乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製、さらに酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶 XII 0.5 g (39%) を得る。mp 173—175°. Anal. Calcd.  $C_{17}H_{15}O_2N$ : C, 76.96; H, 5.70; N, 5.28. Found: C, 76.67; H, 5.78; N, 5.24. IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 3380 (OH), 1680 (C=O). NMR δ ppm: 7.85—6.85 (9H, m), 6.62 (1H, s), 4.6 (1H, br. s), 3.0—2.0 (4H, m).

**5-Acetoxy-9b-phenyl-5,9b-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-a]isoindol-3(2H)-one (XIII)** Acid (XI) 1 g を無水酢酸 10 ml にとかし 3 時間還流する。減圧下に無水酢酸を留去し、残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して無色立方晶 XIII 0.65 g (65%) を得る。mp 173—176°. Anal. Calcd.  $C_{17}H_{13}O_3N$ : C, 74.25; H, 5.58; N, 4.56. Found: C, 74.21; H, 5.67; N, 4.50. IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 1735, 1720 (C=O). NMR δ ppm: 7.8—7.1 (10H, m), 3.0—2.3 (4H, m), 2.03 (3H, s).

**10b-(p-Chlorophenyl)-1,10b-dihydro-pyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,6(2H,5H)-dione 6-oxime (VIb) の PPA との加熱反応** Keto-lactam<sup>1)</sup> (IIIb) 4.05 g,  $NH_2OH \cdot HCl$  2.7 g, 酢酸ソーダ 5.3 g, エタノール 40 ml および水 30 ml の混合物を 30 分間加熱還流し、冷後析出した結晶をろ取、エタノールから再結晶して無色柱状晶の oxime (VIb) 3.75 g (88.4%) を得る。mp 229—231° (decomp.). Anal. Calcd.  $C_{18}H_{15}O_2N_2Cl$ : C, 66.16; H, 4.63; N, 8.57. Found: C, 65.97; H, 4.55; N, 8.38. IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 3150 (OH), 1660 (C=O, C=N).

この oxime (VIb) 0.2 g を PPA 10 g に混合し浴温 130° で 3.5 時間攪拌する。冷後冰水で分解して酢酸エチルで抽出し、抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去する。結晶性残渣 0.15 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製する。

微量の着色物質に次いで原料 ketone (IIIb) 45 mg (24%) が得られた。

第 2 流出分はベンゼン-n-ヘキサンから再結晶して 10b-(p-chlorophenyl)-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,5,6(2H)-trione (VIIb) 70 mg (35%) を与える。mp 240° (decomp.). Anal. Calcd.  $C_{18}H_{12}O_3NCl$ : C, 66.37; H, 3.71; N, 4.30; Cl, 10.88. Found: C, 66.80; H, 3.75; N, 4.29; Cl, 10.95. IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 1782, 1700 (C=O).

**9-Chloro-10b-(m-chlorophenyl)-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,6(2H,5H)-dione 6-oxime (VIc) の PPA との加熱反応** Keto-lactam<sup>1)</sup> (IIIc) 1.08 g をエタノール 200 ml にとかし、 $NH_2OH \cdot HCl$  0.62 g, 酢酸ソーダ 1.23 g, 水 100 ml を加えて 2 時間還流する。反応後水 100 ml を追加し、冷後析出する結晶をろ取する。DMF-水から再結晶して黄色板状晶の oxime (VIc) 0.86 g (79.6%) を得る。mp 238° (decomp.). Anal. Calcd.  $C_{18}H_{14}O_2N_2Cl_2$ : C, 59.85; H, 3.91; N, 7.76. Found: C, 60.05; H, 3.98; N, 7.77.

この oxime (VIc) 0.1 g を PPA 5 g と混合し浴温 130° で 2 時間攪拌する。冷後冰水で分解し酢酸エチルで抽出する。抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去して結晶性残渣 80 mg を得る。これを酢酸エチルから再結晶して淡黄色プリズム晶 9-chloro-10b-(m-chlorophenyl)-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,5,6(2H)-trione (VIc) 24 mg (24%) を得る。mp 265° (decomp.). Anal. Calcd.  $C_{18}H_{11}O_3NCl_2$ : C, 60.02; H, 3.08; N, 3.86;

Cl, 19.69. Found: C, 59.78; H, 3.27; N, 3.80; Cl, 19.68. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 1780, 1700, 1694 (C=O).

再結晶母液中にはオキシムが水解された ketone (IIIc) の存在を TLC により確認した。

**10b-Phenyl-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,6(2H,5H)-dione (IIIa) の Schmidt 反応** Keto-lactam<sup>1)</sup> (IIIa) 4.15 g をクロロホルム 120 ml にとかし氷冷下濃硫酸 10 ml を加え、次いで約 10° に保ちながら攪拌下 NaNO<sub>3</sub> 2.45 g を約 2 時間要して徐々に加える。さらに 50—55° に 1.5 時間加熱した後冷却しクロロホルム層を除去する。酸性層に冰水を加えてクロロホルムで抽出する。抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去する。残渣をメタノールにとかし微量の K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を加えて 30 分間還流する。溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

第 1 流出分をベンゼン-n-ヘキサンから再結晶して無色板状晶の ester<sup>8)</sup> (IX) 1.04 g (16.4%) を得る。mp 172—174°.

第 2 流出分をメタノールから再結晶して無色プリズム晶 11b-phenyl-7,11b-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine-3,6(2H,5H)-dione (VIIIa) 1.78 g (40.6%) を得る。mp 231—232.5°. Anal. Calcd. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: C, 73.95; H, 5.52; N, 9.58. Found: C, 73.69; H, 5.54; N, 9.41. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3220, 3120 (NH), 1691, 1679 (C=O). NMR δ ppm: 8.48 (1H, br. s), 7.9—6.9 (9H, m), 4.38 (1H, d, *J*=16 Hz), 3.96 (1H, d, *J*=16 Hz), 3.1—2.0 (4H, m).

第 3 流出分をメタノールから再結晶して無色プリズム晶 11b-phenyl-5,11b-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-a][2,4]benzodiazepine-3,7(2H,6H)-dione (XIVa) 0.16 g (3.7%) を得る。mp 242—244°. Anal. Calcd. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: C, 73.95; H, 5.52; N, 9.58. Found: C, 73.75; H, 5.69; N, 9.42. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3190 (NH), 1689, 1660 (C=O). NMR δ ppm: 7.65 (4H, m), 7.04 (5H, m), 5.35 (1H, dd, *J*=7, 14 Hz), 4.12 (1H, dd, *J*=7, 14 Hz), 3.1—1.9 (4H, m).

**10b-(p-Chlorophenyl)-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,6(2H,5H)-dione (IIIb) の Schmidt 反応** Keto-lactam<sup>1)</sup> (IIIb) 3.12 g をクロロホルム 35 ml にとかし氷冷下濃硫酸 8 ml を加え、さらに NaNO<sub>3</sub> 1.61 g を約 3 時間を要して攪拌下徐々に加える。次いで 50—55° に 1.5 時間加熱した後冷却しクロロホルム層を除去する。酸性層に冰水を加えクロロホルムで抽出する。抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。

第 1 流出分をベンゼン-n-ヘキサンから再結晶して微黄色板状晶 10b-(p-chlorophenyl)-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,5,6(2H)-trione (VIIb) 90 mg (2.2%) を得る。mp 240° (decomp.).

第 2 流出分をメタノールから再結晶して無色プリズム晶 11b-(p-chlorophenyl)-7,11b-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine-3,6(2H,5H)-dione (VIIIf) 1.81 g (55.4%) を得る。mp 196.5—198°. Anal. Calcd. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl: C, 66.16; H, 4.63; N, 8.57. Found: C, 65.98; H, 4.67; N, 8.62. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3190 (NH), 1700, 1688 (C=O). NMR δ ppm: 8.56 (1H, br. s), 8.2—7.1 (8H, m), 4.39 (1H, d, *J*=15 Hz), 3.88 (1H, d, *J*=15 Hz), 3.15—2.9 (4H, m).

第 3 流出分からは無晶形の 11b-(p-chlorophenyl)-5,11b-dihydro-1H-pyrrolo[2,1-a][2,4]benzodiazepine-3,7(2H,6H)-dione (XIVb) 0.12 g (3.7%) を得る。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup>: 3410 (NH), 1675 (C=O). NMR δ ppm: 7.70 (4H, m), 7.20 (2H, d, *J*=9 Hz), 6.93 (2H, d, *J*=9 Hz), 5.41 (1H, dd, *J*=7, 14 Hz), 4.17 (1H, dd, *J*=7, 14 Hz), 3.1—2.0 (4H, m).

**9-Chloro-10b-(m-chlorophenyl)-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,6(2H,5H)-dione (IIIc) と NaNO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> の反応** Keto-lactam<sup>1)</sup> (IIIc) 0.45 g をクロロホルム 30 ml にとかし氷冷下濃硫酸 0.9 ml を加え、攪拌下に NaNO<sub>3</sub> 0.163 g を 1 時間を要して徐々に加える。さらに 50—55° に 2 時間加熱した後クロロホルム層を除去する。酸性層に冰水を加えてクロロホルム抽出し、抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去する。結晶性残渣をアセト-n-ヘキサンから再結晶して無色針状晶 9-chloro-10b-(m-chlorophenyl)-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,5,6(2H)-trione (VIIc) 0.15 g (32.1%) を得る。mp 265° (decomp.). TLC, IR の比較により標品と同定。

**11b-Phenyl-7,11b-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine-3,6(2H,5H)-dione (VIIIa) のクロル化反応** Benzodiazepine (VIIIa) 16.32 g を DMF 100 ml にとかし、NCS 9.66 g を加えて 95° にて 1.5 時間攪拌する。冷後約 1 liter の水で希釈し、析出する沈んでろ取し水洗乾燥後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離する。

第 1 流出分をクロロホルム-n-ヘキサンから再結晶して無色板状晶 8,10-dichloro-11b-phenyl-7,11b-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine-3,6(2H,5H)-dione (XVI) 0.3 g (1.4%) を得る。mp 274—277°. Anal. Calcd. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 59.84; H, 3.91; N, 7.76. Found: C, 59.73; H, 4.02; N, 8.13. NMR δ ppm: 8.55 (1H, br. s), 7.67 (2H, s), 7.5—6.85 (5H, m), 4.82 (1H, d, *J*=14.5 Hz), 3.78 (1H, d, *J*=14.5 Hz), 3.2—2.2 (4H, m).

第 2 流出分をクロロホルム-n-ヘキサンから再結晶して無色板状晶 10-chloro-11b-phenyl-7,11b-dihydro-1H-

8) 粗生成物について K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下メタノール中の加熱処理をおこなわなければ trione (VIIa) として単離し得ることを別途確認 (Chart 3 参照)。

pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine-3,6(2H,5H)-dione (XVa) 17.16 g (88.6%)を得る。mp 231—233°。Anal. Calcd. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl: C, 66.16; H, 4.63; N, 8.57. Found: C, 66.00; H, 4.80; N, 8.50. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3200 (NH), 1689, 1670 (C=O). NMR δ ppm: 8.73 (1H, br. s), 7.65—6.90 (8H, m), 4.28 (1H, d,  $J=16$  Hz), 3.92 (1H, d,  $J=16$  Hz), 3.05—2.2 (4H, m).

この 10-chloro 体 (XVa) 0.655 g をピリジン 5 ml, 無水酢酸 5 ml と 90° に 1 時間加熱し, 冷後氷水中に注ぎ粗結晶をろ取する。水洗乾燥後シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製, 次いで酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶すると無色プリズム晶 7-acetyl-10-chloro-11b-phenyl-7,11b-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine-3,6(2H,5H)-dione (XVb) 0.45 g (61.1%) が得られる。mp 191—194°。Anal. Calcd. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Cl: C, 65.13; H, 4.65; N, 7.60. Found: C, 64.68; H, 4.73; N, 7.54. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 1720, 1698 (C=O).

第 3 流出分を酢酸エチルから再結晶して無色板状晶 10-chloro-5-hydroxy-11b-phenyl-7,11b-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine-3,6(2H,5H)-dione (XVIIa) 0.82 g (4.0%)を得る。mp 225° (decomp.)。Anal. Calcd. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Cl: C, 63.07; H, 4.41; N, 8.17. Found: C, 62.92; H, 4.59; N, 8.04. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3200 (OH), 1690 (C=O).

この 10-chloro-5-hydroxy 体 (XVIIa) 0.12 g をピリジン 1.5 ml, 無水酢酸 1.5 ml と 90° に 1 時間加熱し, 以下 (XVb) の場合と同様に処理後粗結晶をベンゼン-n-ヘキサンから再結晶して無色柱状晶 5-acetoxy-7-acetyl-10-chloro-11b-phenyl-7,11b-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine-3,6(2H,5H)-dione (XVIIb) 0.1 g (66.9%)を得る。mp 238—241°。Anal. Calcd. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Cl: C, 61.90; H, 4.49; N, 6.56. Found: C, 62.23; H, 4.51; N, 6.55. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 1740, 1724 (C=O). NMR δ ppm: 7.8—6.7 (8H, m), 3.1—2.1 (4H, m), 1.89 (3H, s), 1.58 (3H, s).

**11b-Phenyl-7,11b-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine-3,6(2H,5H)-dione (VIIIa) のニトロ化反応**  
Benzodiazepine (VIIIa) 2.92 g を濃硫酸 30 ml にとかし, -15° で攪拌下硝酸カリ 1.2 g の濃硫酸 20 ml 溶液を約 30 分間を要して徐々に滴下する。同温度で 1.5 時間攪拌した後室温にもどし, 約 500 ml の氷水中に注ぐ, 析出する結晶をろ取, 水洗乾燥後粗結晶を DMF-水から再結晶して淡黄色針状晶 11b-(*p*-nitrophenyl)-7,11b-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine-3,6(2H,5H)-dione (XVIII) 2.8 g (83.1%)を得る。mp 236—238°。Anal. Calcd. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>: C, 64.09; H, 4.48; N, 12.46. Found: C, 63.80; H, 4.33; N, 12.77. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3450 (NH), 1704, 1675 (C=O), NMR δ ppm: 8.85 (1H, br. s), 8.13 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.18 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.9—7.0 (4H, m), 6.2 (1H, d,  $J=15$  Hz), 3.9 (1H, d,  $J=15$  Hz), 3.4—2.2 (4H, m). Mass Spectrum *m/e*: 337 (M<sup>+</sup>), 215 (base peak).

この mononitro 体 (XVIII) 0.337 g を濃硫酸 10 ml にとかし, 0° 以下で攪拌下硝酸カリ 0.121 g の濃硫酸 5 ml 溶液を滴下し, 以下 XVIII の場合と同様に処理して得た粗結晶を DMF-水から再結晶して黄色プリズム晶 10-nitro-11b-(*p*-nitrophenyl)-7,11b-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine-3,6(2H,5H)-dione (XIX) 0.26 g (68.1%)を得る。mp 299° (decomp.)。Anal. Calcd. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>: C, 56.54; H, 3.69; N, 14.66. Found: C, 56.23; H, 3.79; N, 14.76. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 1700, 1675 (C=O). NMR δ ppm: 8.58 (1H, dd,  $J=2, 8.5$  Hz), 8.38 (1H, d,  $J=2$  Hz), 8.25 (2H, d,  $J=9$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J=9$  Hz), 4.62 (1H, d,  $J=15$  Hz), 4.2 (1H, d,  $J=15$  Hz), 3.45—2.4 (4H, m). Mass Spectrum *m/e*: 382 (M<sup>+</sup>), 260 (base peak).

**11b-Phenyl-7,11b-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-d][1,4]benzodiazepine-3,6(2H,5H)-dione 類の N-アルキル化反応**  
(i) メチル化——Benzodiazepine 体 3 m moles の DMF 15 ml 溶液を NaH (69%, in oil) 3.6 mmoles の DMF 15 ml 懸濁液に室温攪拌下滴下し, 1 時間攪拌後ヨウ化メチル 1 ml の DMF 5 ml 溶液を 15 分間で滴下し 100° で 1.5 時間攪拌する。減圧下に溶媒を留去して残渣に加え, クロロホルムで抽出する。抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去し, 得られた粗結晶を再結晶により精製する (Table I).

(ii) アミノアルキル化——Benzodiazepine 体 4 mmoles の DMF 25 ml 溶液を, NaH (69%, in oil) 4.8 m moles の DMF 15 ml 懸濁液に室温攪拌下滴下し, 1 時間攪拌後 aminoalkyl chloride のトルエン 50 ml 溶液 (対応する塩酸塩 4.8 m moles を中和抽出乾燥したもの) を徐々に滴下する。100° で 3 時間攪拌後減圧下に溶媒を留去し, 残渣を希塩酸に溶解して酢酸エチルで洗浄する。塩酸層を炭酸カリでアルカリ性としてクロロホルム抽出し, 抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去する。得られた粗結晶を再結晶により精製する (Table II).

**謝辞** 本研究に際し, 終始御指導御鞭撻を賜わった東京大学名誉教授 菅沢重彦先生ならびに当研究所・山崎道雄所長に深謝致します。また元素分析および各種スペクトルの測定をしていただいた当社分析センターの諸氏に感謝致します。