

### 3. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4-Aminomethyl-5-hydroxy-benzimidazolen 4

Zu einer Lösung von 11 mmol eines cycl. sek. Amins in 30 ml Methanol tropft man langsam 1,15 g (12 mmol) Formalin (35proz.) und fügt dann in kleinen Anteilen unter Umschütteln 1,34 g (10 mmol) 3 hinzu. Den Ansatz läßt man 3 Wochen bei Raumtemp. stehen. Die nach dieser Frist nur wenig getrübe Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt und der Rückstand entweder durch Umkristallisieren aus Methanol (bzw. wäßrigem Äthanol) oder durch Umfällen gereinigt. – Die aliphatischen sek. Amine werden als Hydrochloride eingesetzt. Die Umsetzungen mit Diäthylamin-HCl und N-Methylpiperazin werden durch Rühren optimiert.

Die Elementaranalysen (C, H, N) der 7 Mannich-Basen entsprachen im Rahmen der üblichen Genauigkeit den berechneten Werten. Als Beispiel sei die Analyse des Morpholinderivats angeführt:

$C_{12}H_{15}N_3O_2$  (233,3) Ber.: C 61,8 H 6,5 N 18,0; Gef.: C 61,3 H 6,5 N 18,0.

Die Hydrochloride der Mannich-Basen kristallisieren schlecht und fallen häufig schmierig an.

Anschrift: Prof. Dr. H. Oelschläger, 6 Frankfurt/Main, Georg-Voigt-Str. 14

[Ph 514]

H.J. Roth und H. Mensel

### Zur Heterocyclensynthese durch Kondensation von 5-Chlor-2-amino-benzhydrylamin mit $C_1$ – und $C_2$ – Partnern.\*

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 9. Oktober 1974).

Die Kondensation von 5-Chlor-2-amino-benzhydrylamin mit o-Ameisensäure- oder o-Essigsäureestern führt zu 3,4-Dihydrochinazolinen. Mit Oxalylchlorid entsteht ein Tetraaza-cyclo-tetradecan, mit Quadratsäureester ein tricyclisches Benzo-1,4-diazepin-Derivat.

Synthesis of Heterocyclic Compounds by Condensation of 5-Chloro-2-amino-benzhydrylamine with  $C_1$  –  $C_2$  – Reagents.

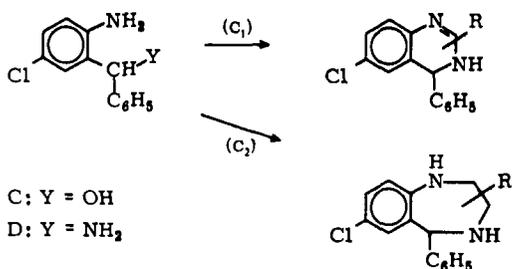
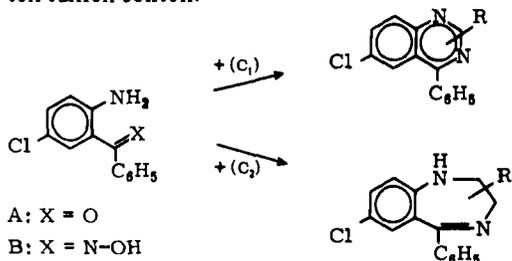
Condensation of 5-chloro-2-amino-benzhydrylamine with o-formic acid esters or o-acetic acid esters leads to 3,4-dihydroquinazolines; with oxalic acid chloride a tetraaza-cyclo-tetradecane, with squaric ester a tricyclic benzo-1,4-diazepin compound are obtained.

\* Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Auerhoff, zum 60. Geburtstag gewidmet.

Im Rahmen von Versuchen zur Synthese Benzodiazepin-ähnlicher Heterocyclen<sup>1)</sup> wurden

- 5-Chlor-2-amino-benzophenon (A),
- 5-Chloro-2-amino-benzophenon-oxim (B)
- 5-Chlor-2-amino-benzhydrol (C) und
- 5-Chlor-2-amino-benzhydrilamin (D)

mit solchen Partnern kondensiert, die zu Chinazolin- und Benzodiazepin-Derivaten führen sollten:

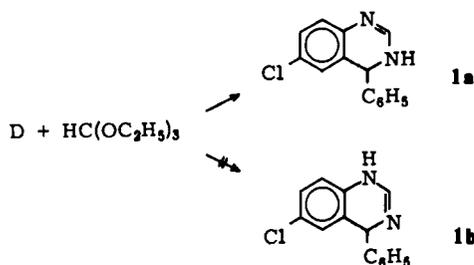


Hier soll über das Ergebnis der Umsetzungen von D mit *o*-Ameisensäure-triäthylester, *o*-Essigsäure-äthylester, Oxalylchlorid und Quadratsäuredimethylester berichtet werden.

### Kondensation mit *o*-Ameisensäuretriäthylester

Mit Pyridin als Lösungsmittel erhält man das 6-Chlor-4-phenyl-3,4-dihydro-chinazolin **1a** in 55 proz. Ausbeute:

1 Diss. H. Mensel, Bonn 1974.



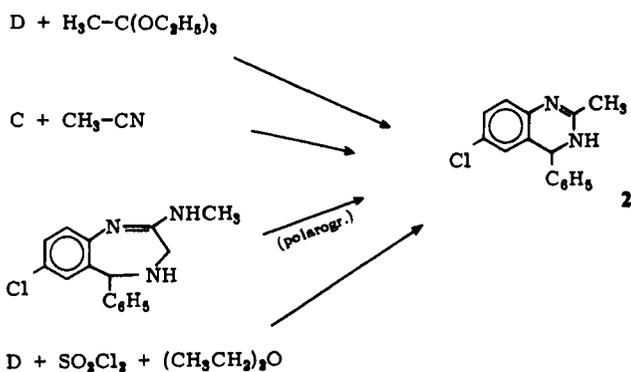
Das 1,4-Dihydro-Isomer **1b** kann ausgeschlossen werden, da 1,4-Dihydro-chinazoline nur beständig sind, wenn die Positionen 1 und 2 substituiert sind<sup>2)</sup>.

**1** wurde von *Ott*<sup>3)</sup> in einer Dreistufenreaktion aus *o*-Nitrobenzaldehyd dargestellt und pharmakologisch geprüft. Als Ergebnis wird eine gute antidepressive Wirksamkeit beschrieben.

### Kondensation mit *o*-Essigsäuretriäthylester

In analoger Weise sollte sich durch Kondensation von **D** mit *o*-Essigsäureester das 2-Methyl-Derivat **2** bilden, dem ebenfalls gute psychotonisierende Wirkung nachgesagt wird. Die Synthese von **2** ist durch Umsetzung von **C** mit Acetonitril in einer Patentschrift<sup>4)</sup> ohne Ausbeute beschrieben. *Oelschläger* und *Hoffmann*<sup>5)</sup> erhielten **2** durch elektrochemische Reduktion eines entsprechenden 1,4-Benzodiazepins. *Knollmüller*<sup>6)</sup> setzte das Benzhydrylamin **D** mit Sulfurylchlorid in Äther um und erhielt überraschend **2**.

Setzt man **D** mit *o*-Essigsäuretriäthylester in Pyridin um, so erhält man **2** in 63proz. Ausbeute:



2 R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Vol 6. S. 366.

3 US-Pat. 3 591 695 (1971); ref. C. A. 75, 76835 v (1971).

4 US-Pat. 3466284 (1969); ref. C. A. 72, 31833 q (1970).

5 H. Oelschläger u. H. Hoffmann, *Arch. Pharmaz.* 300, 819 (1967).

6 M. Knollmüller, *Mh. Chem.* 101, 1445 (1970).

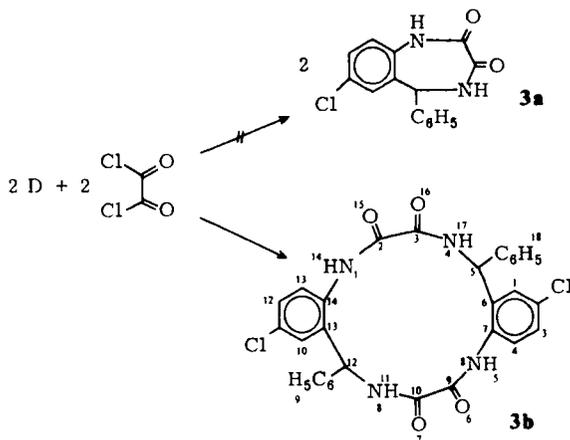
Die Struktur von 2 ist spektroskopisch gesichert.

### Kondensation mit Oxalylchlorid

Die Umsetzung der isosteren Benzhydrolverbindung C mit Oxalylchlorid hatte nicht zum Ringschluß geführt. Es entstand lediglich ein ringoffenes Kondensationsprodukt im Molverhältnis 2 : 1<sup>1)</sup>.

Tropft man dagegen Oxalylchlorid in die benzolische Lösung von D ein, so scheidet sich sehr bald eine farblose Verbindung ab.

Das Benzodiazepin-2,3-dion **3a** als mögliches Reaktionsprodukt scheidet durch Vergleich des Schmelzpunktes und der spektroskopischen Befunde mit den in der Literatur<sup>7)</sup> für diese Verbindung angegebenen Daten aus. Auf Grund der Elementaranalyse und der spektroskopischen Daten kann auch eine Kondensation im Mol-Verhältnis 1 : 2 entsprechend der Reaktion der Benzhydrolverbindung C mit Oxalylchlorid ausgeschlossen werden. Auf Grund der Molekulargewichtsbestimmung, die Werte um 560 (ber. 573,4) liefert, wird die makrocyclische Verbindung **3b** postuliert, für die in Anbetracht des energetischen Vorteils die "spielkartensymmetrische"\* Struktur wahrscheinlich ist:



### Kondensation mit Quadratsäuredimethylester

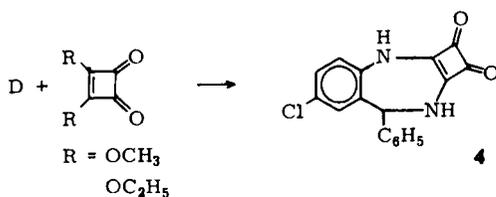
Faßt man die Quadratsäure (1,2-Dihydroxy-cyclobutendion) als ringgeschlossene, vinyloge Oxalsäure auf, so liegen Kondensationsversuche von Quadratsäureester mit D nahe. Wie durch viele Untersuchungen, besonders und beginnend durch die Arbeiten von *Manecke* und *Gauger*<sup>8)</sup> bekannt ist, zeigen Quadratsäuredimethyl- und -diäthylester gute Kondensationseigenschaften.

7 S. C. Bell u. S. J. Childress, *J. org. Chemistry* 27, 1694 (1969).

\* Zum Begriff "Spielkartensymmetrie" vgl. H. J. Roth, *Dtsch. Apotheker Ztg.* 112, 1598 (1972).

8 G. Manecke u. J. Gauger, *Tetrahedron Letters* (London) 1967, 3509.

D reagiert in siedendem Eisessig mit Quadratsäurediester zum Benzodiazepin-derivat **4**:



Die mögliche Entstehung eines makrocyclischen Produktes entsprechend der Kondensation mit Oxalylchlorid kann durch die Molekulargewichtsbestimmung ausgeschlossen werden.

**4** stellt eine Variante zu den als Tranquilizer gebräuchlichen 1,4-Benzodiazepinen dar und soll pharmakologisch geprüft werden.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für eine Sachbeihilfe.

## Beschreibung der Versuche

### 6-Chlor-4-phenyl-3,4-dihydro-chinazolin (1)

2,33 g 5-Chlor-2-amino-benzhydrylamin (D) (0,01 Mol) und 8,88 g *o*-Ameisensäuretriäthylester (0,06 Mol) werden mit 20 ml abs. Pyridin 7 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das nach Abdestillieren der flüssigen Anteile i. Vak. verbleibende farblose Öl kristallisiert nach Zugabe weniger Tropfen Äther allmählich durch und wird aus Benzol/Petroläther umkristallisiert. DC in Methanol/Benzol = 30 : 70. Ausbeute: 1,33 g (55 % d. Th.), Schmp.: 170–171° (Benzol/Petroläther). Weiße, glänzende Blättchen, löslich in Aceton, Äther und Chloroform.

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub> (242,7) Ber.: C 69,29 H 4,57 N 11,50; Gef.: C 70,24 H 4,68 N 11,53.

NMR-Spektrum (Aceton-d<sub>6</sub>): C2-Proton bei  $\delta$  = 6,86 ppm (1H); Singulett des C4-Protons bei  $\delta$  = 5,77 ppm (1H); N-3-Proton bei  $\delta$  = 6,35 ppm (1H, austauschbar gegen D<sub>2</sub>O); Multiplett der aromatisch gebundenen Protonen bei  $\delta$  = 6,83 – 7,5 ppm (8H). IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>): NH-Bande bei 3440 cm<sup>-1</sup>.

(KBr): NH-Bande bei 3180 cm<sup>-1</sup>, durch Assoziierung verbreitert bis 2350 cm<sup>-1</sup>.

### 6-Chlor-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-chinazolin (2)

Analog 1, aus 2,33 g 5-Chlor-2-amino-benzhydrylamin (D) (0,01 Mol), 8,1 g *o*-Essigsäuretriäthylester (0,05 Mol) und 25 ml abs. Pyridin wird **2** dargestellt.

Reaktionszeit: 11 Std.

DC in Methanol/Benzol = 30 : 70. Ausbeute: 1,62 g (63 % d. Th.), Schmp. 209–210° (Benzol). Weißes, feinkristallines Pulver, löslich in Aceton, Chloroform und Alkohol.

Die Substanz stimmt im Schmp. sowie dem IR- und NMR-Spektrum mit der von *Oelschlager* und *Hoffmann*<sup>5)</sup> und *Knollmüller*<sup>6)</sup> beschriebenen Substanz überein.

**2,11-Dichlor-9,18-diphenyl-dibenzo[*f,m*]1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan-6,7,15,16-tetraon (3)**

In eine Lösung von 2,33 g 5-Chlor-2-amino-benzhydrylamin (D) (0,01 Mol) in 15 ml abs. Benzol wird bei Raumtemp. unter Rühren eine Lösung von 1,27 g Oxalylchlorid (0,01 Mol) in 20 ml absol. Benzol zugetropft. Anschließend wird noch 2 Std. weitergerührt. Das ausgefallene Produkt ist nach gründlichem Waschen mit heißem Wasser und Äthanol analysenrein. DC in Dioxan/Äthanol = 10 : 90. Ausbeute: 2,61 g (91 % d. Th.), Schmp.: ab 193° (Zers.). Weißes, amorphes Pulver, löslich in DMF, Dioxan und DMSO.

$C_{30}H_{22}Cl_2N_4O_4$  (573,4) Ber.: C 62,84 H 3,87 N 9,77; Gef.: C 62,70 H 4,00 N 9,61.

Mol.-Gew. in DMF: Gef.: 560 und 568.

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ): Äquivalente Protonen an C9 und C18 bei  $\delta = 6,45$  ppm (2H); äquivalente N-1- und N-8-Protonen bei  $\delta = 10,15$  ppm (2H, austauschbar gegen  $D_2O$ ); äquivalente N-4- und N-11-Protonen bei  $\delta = 9,6$  ppm (2H, austauschbar gegen  $D_2O$ ); Multiplett der aromatisch gebundenen Protonen bei  $\delta = 6,95 - 7,6$  ppm (16H). IR-Spektrum: s. Abb. 1.



Ph 5061

Abb. 1: IR-Spektrum von 3 in KBr.

**7-Chlor-5-phenyl-2,3-(dioxocyclobuten)-4,5-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin (4)**

1,42 g 1,2-Dimethoxy-cyclobuten-dion (Quadratsäuredimethylester) (0,01 Mol) werden in 60 ml Eisessig gelöst. Unter Rühren wird eine Lösung von 2,33 g 5-Chlor-2-amino-benzhydrylamin (D) (0,01 Mol) in 30 ml Eisessig zugetropft. Nach 2-tägigem Stehen bei Raumtemp. wird der Ansatz 2,5 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten fällt 4 aus und wird mit Eisessig gewaschen. Die Mutterlauge liefert nach Zugabe von Wasser einen weiteren Anteil des Produkts. DC in Chloroform/Methanol = 80 : 20; Ausbeute: 2,70 g (87 % d. Th.); Schmp. ab 298° (Zers.; Äthanol).

Weißes, kugelige Nadelbüschel, löslich in DMSO, DMF, 5 proz. Natronlauge.

$C_{17}H_{11}ClN_2O_2$  (310,8) Ber.: C 65,71 H 3,57 N 9,00; Gef.: C 65,94 H 3,57 N 9,01; Mol.-Gew. 297, 306 (DMF).

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ): Duplett des C5-Protons bei  $\delta = 5,7$  ppm (1H;  $J = 4$  Hz); Duplett des NH-Protons in Position 4 bei  $\delta = 9,36$  ppm (1H, austauschbar gegen  $D_2O$ ;  $J = 4$  Hz); Singulett des NH-Protons in Position 1 bei  $\delta = 10,6$  ppm (1H, austauschbar gegen  $D_2O$ ); Multipllett der aromatisch gebundenen Protonen bei  $\delta = 6,93 - 7,66$  ppm (8H).

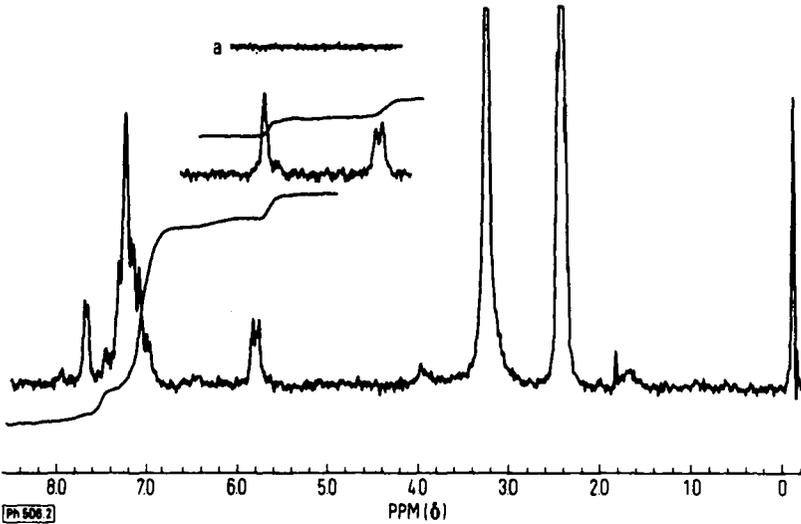


Abb. 2: NMR-Spektrum von 4 in DMSO- $d_6$ ; Sweep Offset 300 Hz

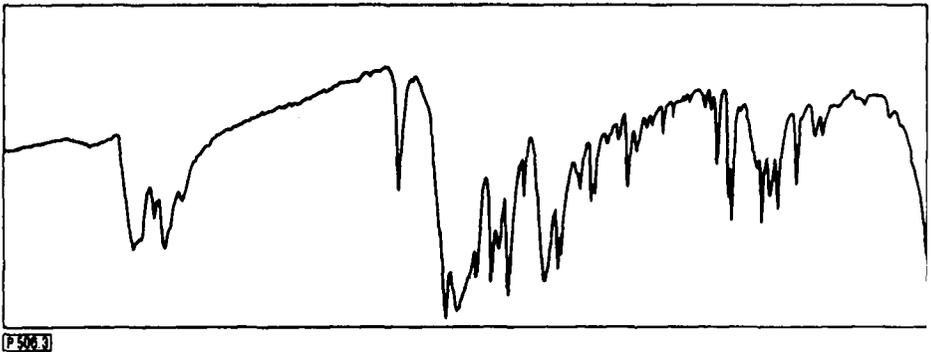


Abb. 3: IR-Spektrum von 4 (KBr).