異項環化合物 (第 2 報¹⁾) 2-Amino- および 2-Imino-1,4-benzodiazepine の新合成法²⁾目黒寛司, 多和田紘之, 桑田 胖
武田薬品中央研究所, 化学研究所³⁾Heterocycles. II.¹⁾ A New Method for the Preparation of 2-Amino- and 2-Imino-1,4-benzodiazepines²⁾

KANJI MEGURO, HIROYUKI TAWADA and YUTAKA KUWADA

Chemical Research Laboratories, Central Research Division,
Takeda Chemical Industries, Ltd.³⁾

(Received October 18, 1972)

The first synthesis of 2-amino- α -phenylbenzylidenaminoacetonitriles (IV) was achieved by an amine exchange reaction between Schiff bases (II) and aminoacetonitrile hydrogensulfate (III) in the presence of 2-methylimidazole. Compounds (IV) were cyclized to 2-amino-1,4-benzodiazepine derivatives (V) in a good yield using potassium hydroxide in ethanol or dry hydrogen chloride in methanol or ethanol. When an N-substituted analog of IV was employed in this reaction, a new type of derivative, 2-imino compound (VII), was obtained. Both V and VII were hydrolyzed easily and selectively to their corresponding 1,4-benzodiazepin-2-ones when their acid salts were heated in methanol. Certain geometrical isomers of IV were isolated and their isomeric structure was determined by infrared, ultraviolet and nuclear magnetic resonance spectra.

Similarly, 2-amino-7-chloro-5-methyl-3H-1,4-benzodiazepine (XIII) was synthesized by cyclization of 2-amino-5-chloro- α -methylbenzylidenaminoacetonitrile (XII) with methanolic potassium hydroxide.

精神安定剤, 催眠剤などの医薬品として重要な 1,4-benzodiazepine 誘導体については, これまで多数の報告がある.⁴⁾ 著者らも有効な新規誘導体の開発を目的とし一連の研究を行なった. 本報では 2-amino- および 2-imino-1,4-benzodiazepine 誘導体の新合成法について報告する.

1,4-Benzodiazepine 骨格合成の代表的な方法の一つに, Sternbach ら⁵⁾ の 2-aminobenzophenone (I) とグリシンエステルとをピリジン中縮合させ, 1,4-benzodiazepin-2-one とする方法がある. この方法はイミダゾール類の存在下溶解反応すると反応時間が短縮され, 収率も向上することを前報¹⁾ で明らかにした. また 2-aminobenzophenone imine とグリシンエステルとの交換反応で α -phenylbenzylideneglycine ester 体とし, その閉環による diazepinone 骨格合成法もある. しかしこれまでの報告はいずれも α -アミノ酸との反応で, アミノアセトニトリルとの反応例は見当たらない. もしこれが同様に反応すれば 2-amino-1,4-benzodiazepine が得られるはずで, 他の新規化合物合成の中間体として有用と考えられる.

まず 2-aminobenzophenone 類 (I) とアミノアセトニトリル酸性硫酸塩 (III)⁶⁾ とを溶媒中あるいはイミダゾール添加の方法で直接反応させてみたが, III が不安定のため加熱により樹脂化し成功しなかった. ついで前記 2-

1) 第 1 報: 目黒寛司, 桑田 胖, 武田研究所報, 30, 9 (1971).

2) 一部第 21 回日本薬学会近畿支部総会で発表, 大阪, 1971 年 11 月.

3) Location: Juso, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

4) 最近の総説, L.H. Sternbach, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 10, 34 (1971) 参照.5) L.H. Sternbach, R.I. Fryer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sach, G. Saucy, A. Stempel, *J. Org. Chem.*, 27, 3788 (1962).

6) W.K. Anslow, W. King, "Organic Syntheses," Coll. Vol. I, 2nd ed., ed. by H. Gilman and A.H. Blatt, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1941, p. 298.

aminobenzophenone imine を用いる方法⁷⁾ の応用を検討した. この場合原料イミンは, 2-aminobenzonitrile に Grignard 反応する方法^{7,8)} あるいは I とアンモニアとを高温高圧下に反応させる方法⁹⁾ などで合成できるが, いずれも大量合成が比較的困難である. そこでより容易に合成できる Schiff 塩基 (II) をイミンの代わりに用いた. すなわち前報¹⁾ にない, 2-amino-5-chlorobenzophenone (Ia) とエタノールアミンとを 2-methylimidazole の塩酸塩または硫酸塩の存在下 120—140° に加熱し, ほぼ定量的に IIa を得ることができた. 本法は既知の方法¹⁰⁾ より収率がよい. 得られた IIa と III とをメタノール中適当な脱酸剤¹¹⁾ を加え還流下に反応させると交換体 (IVa) が得られる. 本交換反応は平衡反応と考えられるので IIa に対し III を 3 当量使用した. 脱酸剤として 2-methylimidazole を使用すると好結果が得られ, 30 分—1 時間で反応が完結するが, トリエチルアミンでは 7—8 時間を要するうえ着色も著しい. IVa は油状物として定量的に得られたが, 薄層クロマトグラフィー (TLC) (Silica gel GF₂₅₇, ベンゼン) で 2 つのスポットを示し, 類似の既知 Schiff 塩基の例^{8,10,12)} から考え本品は *syn*, *anti*¹³⁾ 両異性体の混合物と推定されたので再結晶およびクロマトグラフィーを併用し, *syn* (25%) および *anti* (38.5%) を結晶状に分離した. 異性体の帰属は後述のように赤外線吸収 (IR), 紫外線吸収 (UV) および核磁気共鳴 (NMR) スペクトルによった.

ついで IVa の粗油状物 (*syn*, *anti* 混合物) をアルコール性水酸化カリウム中加熱すると 76% の収率で 2-

Chart 1

- 7) Etabs. Clin-Byla 社, 日特公, 昭 43-14689 (1968).
- 8) J. Schmitt, P. Comoy, M. Suquet, G. Callet, J. Le Meur, T. Clim, M. Brunaud, J. Mercier, J. Salle, G. Siou, *Chim. Ther.*, **4**, 239 (1969).
- 9) Hoffmann-La Roche 社, 日特公, 昭 43-20175 (1968).
- 10) S.C. Bell, G.L. Conklin, S.J. Childress, *J. Org. Chem.*, **29**, 2368 (1964).
- 11) 脱酸剤を加えないと IIa が赤色難溶性の塩を形成し加熱を続けると Ia の二分子縮合体 dibenzodiazocine [W. Metlesics, T. Resnik, G. Silverman, R. Tavares, L.H. Sternbach, *J. Med. Chem.*, **9**, 633 (1966) 参照] が生成するに止まる.
- 12) G. Saucy, L.H. Sternbach, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 2226 (1962).
- 13) *syn*, *anti* はアミノ基を有するフェニル基を基準に命名 (文献 10 参照).

TABLE I. Cyclization of Geometrical Isomers of IVa under Basic and Acidic Conditions

Condition	IVa	Va, %
KOH ^{a)}	<i>syn</i>	98 ^{b)} (80 ^{c)})
	<i>anti</i>	64 ^{b)}
HCl ^{d)}	<i>syn</i>	78
	<i>anti</i>	77

a) 0.5N KOH/EtOH
b) reflux
c) room temp.
d) dry HCl gas in MeOH

Chart 2

amino-7-chloro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine (Va) が得られ, Sternbach ら¹⁴⁾ の方法により VIa から合成した標品と合致した. 閉環反応は酸性条件すなわち IVa 粗油状物のメタノール溶液に乾燥塩酸ガスを導入する方法でも進行し, この場合は Va の dihydrochloride が 75% の収率で得られた. 以上の二条件での閉環反応を上記で分離した 2 つの異性体について行なったところ Table I に示すような結果が得られた. 酸性条件ではいずれの異性体でも同じ収率で Va を与えたが, 塩基性条件では閉環速度, 収率とも前者に比しかなりの差が認められた. 立体的に閉環に適さない *anti* 体が閉環するためには一たん *syn* 体に異性化する必要があると思われるが, 酸性条件では $>C=N-$ 結合窒素への protonation により $anti \rightleftharpoons syn$ の平衡が促進されるためいずれの異性体でも同じ結果を与えるのであろう (Chart 2). なおこの場合一部 IVa の $>C=N-$ 結合が切断され, Ia の副生が認められた. 一方塩基性条件ではこの平衡が比較的起こりにくく, *syn* 体は室温でも容易に閉環しかつ高収率であるのに反し, *anti* 体ではかなりの加熱を要するうえ, それにとまう副反応のため収率が低下する. いずれにせよ閉環反応は *syn*, *anti* いずれでも進行するので, Va 合成のためには IVa の単離, 精製は不必要である.

同様の方法で IIb から IVb を経て Vb を合成した. Vb は既知の VIb¹⁵⁾ を三塩化リンで脱酸素して合成したものと比較同定した. また 5-chloro-2-methylaminobenzophenone の Schiff 塩基 (IIc) から IVc を合成し, これをエタノール性塩化水素を用いて閉環すると新しい型の誘導体である 2-imino-1,4-benzodiazepine (VIIc) が dihydrochloride として得られた. これらの中間体のうち IVb の粗生成物は NMR から約 2:1 の異性体混合物と推定されたが, 主生成物は *anti* 体で結晶として容易に分離され, また IVc については再結晶により *syn*, *anti* 両異性体に分離され, それぞれの構造を確認した.

2-Aminobenzophenone Schiff 塩基の異性体は, IR スペクトルによる分子内水素結合の有無^{8,12)} あるいは UV スペクトル¹⁰⁾ により識別できることが報告されているが, 著者らの得た IV についても IR, UV のデータを既知化合物と比較することにより異性体の帰属を行なった. さらに著者らは NMR スペクトルで IVa, IVc の両異性体間の NH_2 あるいは NH プロトンの chemical shift に大きな差を認め, NMR もこれら異性体の識別に有効であることを見出した. そこで対照化合物として α -phenylbenzylideneglycine ester (VIII) を交換反応を利用して合成し, IV および VIII の NH_2 あるいは NH プロトンの chemical shift を比較したところ, 対応する異性体同志は互いに近似した値を示した. *anti* 体でより低磁場に現われるのは, IR の ν_{NH} の所見すなわち *anti* 体ではより低波数側に broad な吸収をもつことと考え合わせ分子内水素結合に基づくものと解される. こ

14) L.H. Sternbach, E. Reeder, O. Keller, W. Metlesics, *J. Org. Chem.*, **26**, 4488 (1961).

15) L.H. Sternbach, R.I. Fryer, O. Keller, W. Metlesics, G. Sach, N. Steiger, *J. Med. Chem.*, **6**, 261 (1963).

TABLE II. Spectral Data of Compounds IV and VIII

Compd.	Geometrical form	$\nu_{\text{NH}}(\text{CHCl}_3)^a)$ cm^{-1}	$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ)	$\delta(\text{CDCl}_3)$, ppm $\text{NH}_2(\text{NH})$
VIa	<i>syn</i>	3480 3390	249(24500)	3.48
	<i>anti</i>	3490 3280 b	233(25700) 370(5600)	6.38
IVb	<i>anti</i>	3485 3235 b	230(20100) 360(17600)	ca. 7.5 ^{b)}
	<i>syn</i>	3430	253(26500)	(3.40)
IVc	<i>anti</i>	3230 b	232(28200) 388(6800)	(9.42)
VIIIa	<i>syn</i>	3485 3390	247(24300)	3.60
	<i>anti</i>	3485 3230 b	231.5(27000) 364(5200)	ca. 6.7 ^{b)}
VIIIb	<i>anti</i>	3480 3140 b	230(21200) 365(16500)	ca. 7.9 ^{b)}
	<i>syn</i>	3425	252(24400)	(3.79)
VIIIc	<i>anti</i>	3170 b	232(28800) 383(6200)	(10.03)

a) b=broad band

b) partially overlapped with aromatic protons

れら各種スペクトルデータを Table II に示す。

2-Amino- および 2-imino-1,4-benzodiazepine は酸に不安定で容易に相当する 2-oxo 体 (IX) を与える。とくに Va, VIIc ではその dihydrochloride をメタノールから再結晶するだけで一部 IX に変化し、数時間加熱を続けると好収率で IX を与える。Vb の場合は遊離塩基をトリフルオロ酢酸中少量のメタノールで処理すると最も収率がよかった。これらの反応は微量の水分による直接の加水分解か、あるいは一たん methanolysis を受け 2-methoxy または 2,2-dimethoxy 体となりこれが分解して生じる¹⁶⁾ のか明らかでないが、選択的に $\text{C}_{(2)}\text{-N}_{(\text{exo})}$ 結合を切断するのに適している。一方既知の方法¹⁷⁾ すなわち希塩酸による加水分解では $\text{N}_{(1)}\text{-C}_{(2)}$ 結合の切断が優先し 2-aminobenzophenone (I) が多量に生成するため IX の収率はよくない。

前記方法の応用により 2-aminobenzophenone の Schiff 塩基 (Table III) を用い、2-amino- および 2-imino-1,4-benzodiazepine (Table IV) を合成した。Schiff 塩基の代わりに 2-amino-5-nitrobenzophenone imine⁹⁾ のようなイミン体を用いてもよい。Table III 中の収率は benzylideneaminoethanol 類を出発原料とした時の通算収率で、この場合中間体 (IV) は精製することなく直ちに閉環反応に付した (実験の部参照)。また 5 位フェニル基のオルト位が塩素置換された化合物 (Ve) が低収率なのは、IIe とアミノアセトニトリルとの交換反応が立体障害のため起こりにくく、かつ閉環のさいに 2-oxo 体 (IXe) が副生するためである。

2-Amino-5-chloroacetophenone (X)¹⁸⁾ についても同様の反応を行ない、2-amino-7-chloro-5-methyl-3H-1,4-benzodiazepine (XIII) を好収率で得た (Chart 3)。中間体 XII の閉環に塩酸ガスを用いると大部分 >C=N- 結合が切断され aminoacetophenone (X) となるので、メタノール性水酸化カリウム中加熱して目的を達した。XII は IV 同様異性体の混在が予想されたが、89% の収率で得られた粗結晶を NMR で検討したがまったく単一であった。IR, UV, NMR 各スペクトルデータは IVa-*anti* に近似し、本品も *anti* 体と考えられる。IVa ではフェニル基の立体障害のため *syn*, *anti* 両異性体が存在したが、XII の場合は立体障害の少ない *anti* 体が優先的に

16) 別法で合成した 2-alkoxy-3H-1,4-benzodiazepine 類はメタノール性塩化水素で容易に 2-oxo 体に変化する (未発表データ)。

17) Hoffmann-La Roche 社, 日特公, 昭 39-29774 (1964)。

18) N.J. Leonard, S.N. Boyd, *J. Org. Chem.*, **11**, 405 (1946)。

TABLE III. a) Schiff Bases of 2-Aminobenzophenones

Compd.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R	Crystn. ^{b)} from	Appearance	mp °C	Yield %	Formula ^{c)}
IIa ^{d)}	Cl	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	B	yellow plates	125—125.5	97	C ₁₅ H ₁₅ ON ₂ Cl
IIa'	Cl	H	H	H		H	colorless plates	136—138	67 ^{e)}	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ Cl
IIb	NO ₂	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	B	yellow needles	151—152	96	C ₁₅ H ₁₅ O ₃ N ₃
IIb'	NO ₂	H	H	H		MeOH	yellow needles	158—159.5	94	C ₁₉ H ₂₁ O ₂ N ₃
IIb'' ^{f)}	NO ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	—	oil	—	100	
IIc	Cl	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	B-H	yellow rods	98—99	96	C ₁₆ H ₁₇ ON ₂ Cl
IIc'	Cl	CH ₃	H	H		{ EtOH EtOH	pale yellow needles colorless prisms	126—127 ^{g)} (<i>anti</i>) 101.5—102.5 ^{h)} (<i>syn</i>)	72 5	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ Cl C ₂₀ H ₂₃ N ₂ Cl
IId	Cl	H	H	CH ₃ O	CH ₂ CH ₂ OH	MeOH	pale yellow prisms	139—140	73	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ N ₂ Cl
IIe ^{d)}	Cl	H	Cl	H	CH ₂ CH ₂ OH	IPE	colorless needles	127—128	88	C ₁₅ H ₁₄ ON ₂ Cl ₂
IIf	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	B-H	colorless crystals	116.5	94	C ₁₅ H ₁₆ ON ₂
IIg	CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	B-H	colorless prisms	72—73	83	C ₁₆ H ₁₈ ON ₂
IIh	CH ₃ O	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	—	oil	—	95	
IIi	CF ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₂ OH	—	oil	—	100	

a) Yields are shown of crude products, each of which seems to be a mixture of geometrical isomers and is used *per se* in the next reaction. Melting points (uncorrected) are shown of analytical samples to which are not assigned the geometrical forms or the ratio thereof.

b) B: benzene; H: *n*-hexane; IPE: isopropyl ether

c) Satisfactory elementary analyses ($\pm 0.3\%$ for C, H, N) were obtained for all crystalline compounds listed herein.

d) lit.¹⁰ mp 122—124°

e) This is pure *anti* form [$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ε): 230 (29400), 355 (5000)]. The *syn* form was not crystallized.

f) The starting compound, 2-benzylamino-5-nitrobenzophenone (mp 118—119°) was synthesized by Mr. H. Miyano in this Laboratory from 2-chloro-5-nitrobenzophenone by heating with benzylamine followed by acid hydrolysis in 86% yield.

g) NMR (CDCl₃) δ: 9.26 (NH), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ε): 229 (30400), 375 (6200)

h) NMR (CDCl₃) δ: 3.46 (NH), $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ε): 249 (23100)

i) lit.¹⁰ mp 123—125°

TABLE IV. 2-Amino- and 2-Imino-1,4-benzodiazepines

Compd.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Crystn. ^{a)} from	Appearance	mp ^{b)} °C	Method ^{c)}	Yield ^{d)} %	Formula ^{e)}
Va ^{f)}	Cl		H	H	MeOH	colorless prisms	233—235 (d)	A	76	C ₁₅ H ₁₂ N ₃ Cl
								B	75	
Vb ^{g)}	NO ₂		H	H	THF	yellow prisms	227—228 (d)	A	31	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ N ₄
								C	70	
Vd	Cl		H	CH ₃ O	MeOH	pale yellow needles	237—238 (d)	B	86	C ₁₆ H ₁₄ ON ₃ Cl
Ve	Cl		Cl	H	Ch—H	colorless needles	218—220 (d)	C	6 ^{h)}	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ Cl ₂
Vf	H		H	H	Ac	colorless needles	217—218 (d)	B	76	C ₁₅ H ₁₃ N ₃
Vg	CH ₃		H	H	EtOH	pale yellow prisms	222—223 (d)	B	63	C ₁₆ H ₁₅ N ₃
Vh	CH ₃ O		H	H	Ch	pale yellow needles	184—185	B	85	C ₁₆ H ₁₅ ON ₃
Vi	CF ₃		H	H	Ac—H	colorless plates	190—193	C	58	C ₁₆ H ₁₂ N ₃ F ₃
VIIb	NO ₂	C ₆ H ₅ — CH ₂			Ac	yellow rods	169—170	C	21	C ₂₂ H ₁₆ O ₂ N ₄
VIIc· 2HCl ⁱ⁾	Cl	CH ₃			j)	colorless crystals	198—200 (d)	D	79 ^{k)}	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ Cl· 2HCl ^{l)}

a) THF: tetrahydrofuran; Ch: chloroform; H: *n*-hexane; Ac: acetone

b) uncorrected d: decomposition

c) See Experimental section.

d) Overall yields based on 2-(2-amino- α -phenylbenzylideneamino)ethanol derivatives are shown. The intermediates (IV) were subjected to cyclization without isolation.e) Satisfactory elementary analyses ($\pm 0.3\%$ for C, H, N) were obtained for all compounds.f) Lit.¹⁸⁾ mp 234—235°. dihydrochloride: mp 245—246° (decomp.)

g) dihydrochloride: mp 245—246° (decomp.)

h) From the reaction mixture, a 2-oxo compound (IXe) (mp 193—195°, lit.⁵⁾ mp 199—201°) was isolated in 16% yield by column chromatography [silica gel, eluent: acetone-*n*-hexane (3:7, v/v)].

i) 2HCl shows dihydrochloride.

j) This sample was analyzed, without recrystallization, after washing with acetone followed by drying over KOH.

k) yield from IVc-*anti*

l) H: Calcd., 4.52. Found, 4.88. N: Calcd., 11.78. Found, 11.27

Chart 3

生成したのであろう。XII-*anti* のアルカリによる異性化機構としては IV の場合同様 *o*-アミノ基の寄与によるほか、Chart 4 のようなメチル基の寄与も考えられる。そこで XII を CH₃OD 中 NaOD を用いて閉環すると

Chart 4

3 位メチレンとともに 5 位メチル基が高率で重水素置換された 5D 体 (XIII-*d*₅) が得られた。一方閉環体 XIII を同じ条件で重水素置換しても 5D 体を与えるが、メチル基における置換率は XII からのもより明らかに少なく、Chart 4 のような平衡の存在が裏付けられた。NMR から求めた重水素置換率は次表のとおりである。

XIII- <i>d</i> ₅	%D	
	CH ₃	-CH ₂ -
From XII	86	89
From XIII	45	82

TABLE V. Anticonvulsive Effect of Some New Benzodiazepines (ED₅₀, mg/kg)^{a)}

Compd. No.	Antimax. electroshock mice, <i>p.o.</i>	Anitimetrazole mice, <i>p.o.</i>
Vb	16	3—6
Vf	<i>ca.</i> 7.5	>100
Vi	<i>ca.</i> 30	^{b)}
VIIc·2HCl	25—50	3.4
Chlordiazepoxide	28.6	7.5
Diazepam	14.0	3.0

a) These tests were carried out by Dr. Y. Nagawa and his colleagues in the Biological Research Laboratories of this Division. For the methods see R. Nakajima, C. Hattori and Y. Nagawa, *Japan. J. Pharmacol.*, **21**, 489 (1971).

b) not determined

本報に記載した化合物のうち、おもな新規化合物についての抗けいれん作用¹⁹⁾を Table V に示す。Vb, VIIc にはかなり強い作用が認められた。

実験の部²⁰⁾

2-Aminobenzophenone の Schiff 塩基 (II, Table III) の合成 2-Aminobenzophenone 類 (I) 0.1 mole, アミン 1 mole, 2-methylimidazole (以下 2MI と略記) 塩酸塩 (または硫酸塩)²¹⁾ 0.1—0.2 mole (IIb', IIe のときは 0.3 mole, IIa', IIc' のときは 0.5 mole) の混合物を 2—3 hr (IIa', IIb', IIc', IIe のときは 7—12 hr), 120—130° に加熱。冷水約 1 liter に注ぎ析出結晶をろ取、水洗、乾燥する。結晶しがたいものは AcOEt で抽出。抽出液を水洗、Na₂SO₄ 乾燥後溶媒を留去し残留物を適当な溶媒で結晶化させる。一部は再結晶後分析用試料とし、残りはそのまま次工程の原料とした。

2-Amino-5-chloro- α -phenylbenzylideneaminoacetonitrile (IVa) 2-(2-Amino-5-chloro- α -phenylbenzylideneamino)ethanol (IIa) 5.5 g, 2MI 9.8 g, アミノアセトニトリル酸性硫酸塩 (III) 9.2 g, MeOH 150 ml の混合物を 1 hr 加熱還流後溶媒を留去。残留物に水 100 ml を加え AcOEt (50 ml×2) で抽出。水洗、Na₂SO₄ 乾燥後溶媒を留去し、黄褐色油状物 5.8 g を得。少量の iso-Pr₂O に溶解放置。析出結晶 (IVa-*anti*) をろ取 (1.15 g)。母液を濃縮乾固し残留油状物 (4.7 g) をシリカゲル 140 g を用いカラムクロマトグラフィーを行ない、ペン

19) 薬理試験は当社生物研究所、名川雄児博士らによって行なわれた。

20) 融点は未補正。IR は日立 215 型、UV は Perkin-Elmer 450 型で測定。NMR は Varian A-60 型を用い、特に断わらない限り CDCl₃ 中測定 (内部標準 TMS)。略号は w=weak, b=broad, s=singlet, d=doublet, dd=doublet of doublet。

21) 2-Methylimidazole の MeOH 氷冷溶液に計算量の HCl/MeOH または conc. H₂SO₄ を加え、減圧下濃縮乾固したものを使用した。

ベン-AcOEt (10:1, v/v) で溶出。最初に溶出する画分から 0.93 g の IVa-*anti* を得。さきの結晶と合わせ (合計 2.08 g, 38.5%) iso-Pr₂O から再結晶。淡黄色プリズム晶。mp 107—109°。Anal. Calcd. C₁₅H₁₂N₃Cl: C, 66.79; H, 4.48; N, 15.58. Found: C, 66.54; H, 4.50; N, 15.47. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3490, 3280b (NH₂), 2275 (very w, CN). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 233 (25700), 370 (5600). NMR δ : 6.38 (2H, b, NH₂). 上記カラムからつぎに溶出する画分を濃縮, iso-Pr₂O から結晶化。IVa-*syn* の結晶 (1.35 g, 25%) を得。Ether-iso-Pr₂O から再結晶。黄色プリズム晶。mp 123—124°, Anal. Calcd. C₁₅H₁₂N₃Cl: C, 66.79; H, 4.48; N, 15.58. Found: C, 67.03; H, 4.45; N, 15.74. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3480, 3390 (NH₂), 2275 (w, CN). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 249 (24500). NMR δ : 3.48 (2H, b, NH₂). IIa' を同様に III と反応させ, 粗生成物を iso-Pr₂O から結晶化させると IVa-*anti* が 24% の収率で得られた。

2-Amino-5-nitro- α -phephenylbenzylideneaminoacetonitrile (IVb) 2-(2-Amino-5-nitro- α -phenylbenzylideneamino)ethanol (IIb) 5.7 g, 2MI 9.8 g, III 9.2 g, MeOH 150 ml の混合物を 1.5 hr 還流後濃縮。水を加え沈でんをろ取 (5.37 g)。mp 129—148°。本品は NMR から *anti*: *syn* = ca. 2:1. EtOH から再結晶。黄色結晶 (IVb-*anti*) 3.5 g (60%) を得。mp 154—155°。Anal. Calcd. C₁₅H₁₂O₂N₄: C, 64.27; H, 4.32; N, 19.99. Found: C, 64.56; H, 4.54; N, 19.95. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3485, 3235b (NH₂), 2270 (very w, CN). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 230 (20100), 360 (17600). NMR δ : ca. 7.5 (2H, b, NH₂). IIb' および 2-amino-5-nitrobenzophenone imine⁹⁾ から同様の収率で IVb が得られる。

5-Chloro-2-methylamino- α -phenylbenzylideneaminoacetonitrile (IVc) 2-(5-Chloro-2-methylamino- α -phenylbenzylideneamino)ethanol (IIc) 8.4 g, 2MI 14.7 g, III 13.8 g, EtOH 150 ml の混合物を 30 min 還流後溶媒を留去。水を加え AcOEt で抽出し, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後 AcOEt を留去。残留油状物を MeOH から結晶化させ IVc-*anti* の黄色板状晶 3.3 g (40%) を得。mp 127—128°。Anal. Calcd. C₁₆H₁₄N₃Cl: C, 67.72; H, 4.97; N, 14.81. Found: C, 67.78; H, 4.91; N, 14.73. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3230 (b, NH₂), 2270 (very w, CN). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 232 (28200), 388 (6800). NMR δ : 2.97 (3H, s, N-CH₃), 4.06 (2H, s, CH₂CN), 9.42 (1H, b, NH). 上記母液を濃縮放置すると IVc-*syn* の無色針状晶 1.0 g (12%) を得。mp 103—104°。Anal. Calcd. C₁₆H₁₄N₃Cl: C, 67.72; H, 4.97; N, 14.81. Found: C, 67.72; H, 4.93; N, 14.88. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3430 (NH). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 253 (26500). NMR δ : 2.76 (3H, s, N-CH₃), 4.18 (2H, s, CH₂CN), 3.40 (1H, b, NH). IIc' から同様に IVc を合成できる。

2-Amino- α -phenylbenzylideneaminoacetic Acid Ethyl Esters (VIIIa, b, c) IIa 2.7 g, グリシンエチルエステル塩酸塩 4.2 g を乾燥ピリジン 50 ml に加え, 浴温 60—65° で 1.5 hr 加熱。減圧下 50° でピリジンを留去後, 残留物に H₂O 50 ml を加え析出結晶をろ取。mp 119—138°。収量 3.1 g (100%)。MeOH から再結晶し VIIIa-*anti* 1.9 g を得。淡黄色柱状晶。mp 139—140° (lit.^{7,8)} mp 148—150°)。Anal. Calcd. C₁₇H₁₇O₂N₂Cl: C, 64.45; H, 5.41; N, 8.84. Found: C, 64.34; H, 5.28; N, 8.84.

anti を除いた母液を濃縮, 残留物を ether で分別結晶し不溶の VIIIa-*syn* 0.65 g (21%) をさらに acetone-*n*-ヘキサンから再結晶。無色微細針状晶。mp 130—131° (lit.^{7,8)} mp 142—144°)。Anal. Calcd. C₁₇H₁₇O₂N₂Cl: C, 64.45; H, 5.41; N, 8.84. Found: C, 64.43; H, 5.63; N, 8.81. Ether 可溶部を濃縮し, MeOH から再結晶。VIIIa-*anti* (mp 139—140°) をさらに 0.2 g 得。VIIIa-*anti* の合計収量 2.1 g (68%)。

同様にして IIb から VIIIb を合成。粗結晶 (mp 125—131°) を MeOH から再結晶。VIIIb-*anti* の黄色結晶を得。収率 68%。mp 135—136°。Anal. Calcd. C₁₇H₁₇O₄N₃: C, 62.37; H, 5.24; N, 12.84. Found: C, 62.40; H, 5.37; N, 12.80.

IIc 2.9 g を用いて同様反応を行ない, CHCl₃ 抽出により生成物を分離。得られた VIIIc の粗油状物 (3.7 g) をシリカゲル 60 g を用いてカラムクロマトグラフィーに付す。ベンゼン溶出部から VIIIc-*anti* を得。MeOH から再結晶。淡黄色針状晶。mp 68—69.5°.²²⁾ 収量 1.2 g (36%)。Anal. Calcd. C₁₈H₁₉O₂N₂Cl: C, 65.35; H, 5.79; N, 8.47. Found: C, 65.23; H, 5.90; N, 8.54. ベンゼン-AcOEt (1:1, v/v) 溶出部から VIIIc-*syn* を得。*n*-ヘキサンから再結晶。無色針状晶。mp 109—110°.²²⁾ 収量 0.76 g (23%)。Anal. Calcd. C₁₈H₁₉O₂N₂Cl: C, 65.35; H, 5.79; N, 8.47. Found: C, 65.66; H, 5.93; N, 8.63.

2-Amino-7-chloro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine (Va) Method A—IIa 275 mg, 2MI 462 mg, III 462 mg, MeOH 10 ml の混合溶液を 1 hr 還流。常法処理後得られた IVa の粗油状物を 0.5N KOH/EtOH 8 ml に溶解, 1 hr 還流後濃縮。水を加え AcOEt で抽出。水洗, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒を留去。残留物をベンゼンで結晶化。収量 205 mg (76%)。mp 208—212° (decomp.). MeOH から再結晶。無色プリズム晶。mp 233—235° (decomp.). 本品は既知の方法¹⁴⁾ で VIa から合成した標品と IR 合致, 混融しても融点降下せず。

Method B—Method A とまったく同様にして得た IVa の粗油状物を MeOH 1 ml に溶解, 氷-食塩で冷却, かき混ぜながら乾燥 HCl ガスを導入飽和後, さらに冷却下 30 min 放置。析出結晶をろ取, acetone 洗浄後 KOH 上乾燥。Va dihydrochloride 257 mg (75%) を得。mp 232—237° (decomp.). 本品を 10% NH₄OH 中に加えて中和すると定量的に遊離塩基 (Va) を得。mp 220—224° (decomp.). MeOH から再結晶。無色プリズム晶。mp 233—235° (decomp.). Anal. Calcd. C₁₅H₁₂N₃Cl: C, 66.79; H, 4.48; N, 15.58. Found: C, 66.77; H,

22) 文献値 (文献 7 参照): *anti*, mp 110°; *syn*, mp 85°。著者らとは異性体の帰属が反対のようである。

4.06; N, 15.53. 本品の IR は Method A で得たものと合致。

本法により比較的大量で数回実験を行なった結果、収率は 72—76% であった。

Dihydrochloride: Va 精製結晶の MeOH 溶液に HCl/EtOH を加え析出結晶をろ取, KOH 上乾燥. mp 245—246° (decomp.). *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{12}N_3Cl \cdot 2HCl$: C, 52.57; H, 4.12; N, 12.26. Found: C, 52.36; H, 3.97; N, 12.10.

IVa-syn から——i) KOH-EtOH: IVa-syn 135 mg の 0.5N KOH/EtOH 4 ml 溶液を 10 min 還流後濃縮. H_2O を加え AcOEt で抽出. 水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒を留去. 残留物をベンゼンで結晶化. 132 mg (98%) の無色結晶を得. メタノールから再結晶. 無色プリズム晶. mp 233—235° (decomp.).

本反応を室温で 1 hr 行なっても 80% の収率で Va が得られる。

ii) HCl-MeOH: IVa-syn 135 mg の MeOH 1 ml 溶液を冷却, かき混ぜながら乾燥 HCl ガスを導入飽和させ, さらに 30 min 放置. 反応液に ether 5 ml を加え析出結晶をろ取, acetone 洗浄後 KOH 上乾燥. Va dihydrochloride 132 mg (78%) を得. mp 234—238° (decomp.).

IVa-anti から——i) KOH-EtOH: IVa-anti 135 mg の 0.5N KOH/EtOH 4 ml 溶液を 1 hr 還流後濃縮. IVa-syn からのときとまったく同様にして 87 mg (64%) の Va を得。

ii) HCl-MeOH: IVa-syn のときとまったく同様にして 131 mg (77%) の Va dihydrochloride を得。

2-Amino-7-nitro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine (Vb) Method C——乳鉢で粉碎した IVa-anti 2.8 g の EtOH 30 ml 懸濁液を氷-食塩で冷却, かき混ぜながら乾燥 HCl ガスを導入, 原料は溶解し, 数分後に新たな結晶が析出. HCl が飽和後も冷却, 攪拌を続け 1 hr 後黄色結晶 (dihydrochloride) をろ取, acetone で洗浄. mp 234—235° (decomp.). 10% NH_4OH で処理し遊離体とする. 収量 2.6 g (93%). mp 214—216°. テトラヒドロフラン (THF) から再結晶. 黄色プリズム晶. mp 227—228° (decomp.). *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{12}O_2N_4$: C, 64.27; H, 4.32; N, 19.99. Found: C, 64.48; H, 4.37; N, 19.77.

本反応を IVb の粗成生物 (anti+syn) を用いて行なうと IIb→Vb の通算収率 70%. またアルカリ閉環 (Method A) での通算収率 31%。

Dihydrochloride: Vb 精製結晶の EtOH 溶液に HCl/EtOH を加え, 析出結晶をろ取, KOH 上乾燥. mp 245—246° (decomp.). *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{12}O_2N_4 \cdot 2HCl$: C, 51.00; H, 4.00; N, 15.86. Found: C, 50.78; H, 4.21; N, 15.48.

VIb から——2-Amino-7-nitro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-oxide (VIb)¹⁵⁾ 296 mg, $CHCl_3$ 30 ml, PCl_5 0.26 ml の混合物を 8 hr 還流後溶媒を留去. 残留物に飽和 $NaHCO_3$ 水を加え $CHCl_3$ で抽出. $CHCl_3$ 層を水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒を留去. 残留物を acetone で処理. 黄色結晶 193 mg (69%) を得. mp 218—220° (decomp.). THF から再結晶. 黄色プリズム晶. mp 226—227° (decomp.). IR は IVb の閉環で得たものと合致。

7-Chloro-1,3-dihydro-2-imino-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepine Dihydrochloride (VIIc) Method D——IVc-anti 1.4 g を 10% HCl/EtOH 7 ml に加えて溶解, 室温で 1.5 hr 放置後析出結晶をろ取. Acetone 洗浄後 KOH 上乾燥. 収量 1.4 g (79%). mp 198—200° (decomp.). *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{14}N_3Cl \cdot 2HCl$: C, 53.87; H, 4.52; N, 11.78. Found: C, 53.92; H, 4.88; N, 11.27.

Other 2-Amino- and 2-Imino-5-phenyl-1,4-benzodiazepines (Vd—i and VIIb, Table IV) II (Table III) と III との反応で対応する IV を合成し, 粗油状物を MeOH (Method B) または EtOH (Method C) に溶解. 氷-食塩で冷却下乾燥 HCl ガスを導入飽和させ, 析出した dihydrochloride をろ取するか, または減圧下 30° で濃縮後 10% NH_4OH 中に加え, Table IV 記載の収率で目的物を得た。

7-Chloro-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (IXa) Va·2HCl 200 mg, MeOH 10 ml の混合物を 5 hr 還流後溶媒を留去. 残留物に EtOH を加え IXa 塩酸塩 150 mg (83%) を得. 淡黄色プリズム晶. mp 245—246° (decomp.). (lit.²³⁾ mp 251—252°. NH_4OH 処理で定量的に遊離塩基を得. Acetone から再結晶. 無色板状晶. mp 212—213° (lit.⁵⁾ mp 216—217°. 本品の IR は標品と合致。

希塩酸で加水分解¹⁷⁾ すると収率は 39%。

1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (IXb) Vb 140 mg の CF_3COOH 2 ml 溶液に MeOH 0.5 ml を加え 1.5 hr 還流後溶媒を留去. 残留物を dil. NH_4OH で中和. 析出結晶をろ取し EtOH から再結晶. 黄色板状晶. mp 223—224° (lit.¹⁵⁾ mp 224—226°. 収量 65 mg (46%). IR は標品と合致。

7-Chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (IXc) VIIc·2HCl 287 mg の MeOH 10 ml 溶液を 5.5 hr 還流後溶媒を留去. 残留物を EtOH-ベンゼンで処理し, 得られた結晶 (塩酸塩) 157 mg (63%) を常法により遊離塩基とする. Acetone-石油エーテルから再結晶. 無色プリズム晶. mp 130—132° (lit.²⁴⁾ mp 125—126°. IR は標品と合致。

2-(2-Amino-5-chloro- α -methylbenzylideneamino)ethanol (XI) 2-Amino-5-chloroacetophenone (X)¹⁸⁾ 3.4 g, 2MI 塩酸塩 2.4 g, エタノールアミン 12 ml の混合物を 135° で 45 min 加熱. 冷後水 100 ml 中に注い

23) S.C. Bell, T.S. Sulkowsky, G. Gochman, S.J. Childress, *J. Org. Chem.*, **27**, 562 (1962).

24) L.H. Sternbach, E. Reeder, *J. Org. Chem.*, **26**, 4936 (1961).

で析出結晶をろ取, 水洗, 乾燥. 収量 3.1 g (74%). mp 58—62°. ベンゼン-*n*-ヘキサンから再結晶. mp 76—77°. *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{13}ON_2Cl$: C, 56.47; H, 6.16; N, 13.17. Found: C, 56.56; H, 6.25; N, 13.13.

2-Amino-5-chloro- α -methylbenzylideneaminoacetonitrile (XII) XI 2.13 g, 2MI 4.62 g, III 4.92 g, MeOH 50 ml の混合物を 5 min 還流後濃縮, H_2O を加え析出結晶をろ取. 収量 1.85 g (89%). mp 132—134°. 本品は NMR で単一である. ベンゼンから再結晶. 淡黄色板状晶. mp 134—135°. *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{10}N_3Cl$: C, 57.83; H, 4.85; N, 20.24. Found: C, 57.95; H, 4.82; N, 20.24. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3490, 3270 b (NH_2), 2270 (very w, CN). UV λ_{max}^{EtOH} nm (ϵ): 231 (32800), 362 (4600). NMR δ : 6.36 (2H, b, NH_2). 本品は *anti* 体である.

2-Amino-7-chloro-5-methyl-3*H*-1,4-benzodiazepine (XIII) XII (*anti*) 15 g の 0.5*N* KOH/MeOH 300 ml 溶液を 1.5 hr 還流後溶媒を留去. 析出結晶をろ取. 収量 13 g (87%). Acetone から再結晶. 無色板状晶. mp 238—238.5° (decomp.). *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{10}N_3Cl$: C, 57.83; H, 4.85; N, 20.24. Found: C, 57.74; H, 4.86; N, 20.65. NMR (DMSO- d_6) δ : 2.37 (3H, s, CH_3), 3.76 (2H, bs, $-CH_2-$), 6.98 (2H, b, NH_2), 6.99 (1H, d, $J=8.7$ Hz, C-9H), 7.36 (1H, dd, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, C-8H), 7.63 (1H, d, $J=2.4$ Hz, C-6H).

XII の NaOD/MeOD による閉環 XII 150 mg, MeOD 3 ml, 40% NaOD/ D_2O 0.1 ml の混合物を 40 min 還流後濃縮. 析出結晶をろ取, 水洗後 acetone から再結晶. 107 mg の無色板状晶 (XIII- d_5) を得. mp 240—241° (decomp.). マススペクトル m/e : 212 (M^+). NMR からメチレンおよびメチルの D 置換率はそれぞれ 89%, 86%.

XIII の重水素置環 XIII 150 mg を XII のときとまったく同一条件で反応させ, 111 mg の無色板状晶を得. mp 239—240° (decomp.). マススペクトル m/e : 212 (M^+). NMR からメチレンおよびメチルの D 置換率はそれぞれ 82%, 45%.

謝辞 本研究にあたり終始御鞭撻をいただいた中央研究所長 立岡末雄博士に深謝いたします. また元素分析, UV, NMR の測定にあたられ当研究所分析室の方々, 実験に協力された宮野 宏, 佐藤佳明両氏, ならびに薬理試験を実施された生物研究所 名川雄児博士にお礼申し上げます.