

1,1–1,2 g Weizenkeimöl, genau gewogen, wurden 1 Std. mit 5 ml 10proz. aethanol. Kalilauge erhitzt. Nach Verdünnen mit 5 ml Wasser wurde 3 Mal mit je 40 ml Petrolaether ausgeschüttelt, die Petrolaetherphasen vereinigt und mit 25proz. Aethanol gewaschen, bis die wässrige Phase nicht mehr alkalisch reagierte. Der Petrolaetherauszug wurde zur Trockne gebracht und mit Chloroform auf 25,0 ml aufgefüllt. Von dieser Lsg. wurden 0,9, 0,7, 0,5 und 0,3 ml auf je 4,00 ml verdünnt, die Extinktion gemessen und der Mittelwert errechnet.

1. Best.: 1,154 g Öl – 2,60 % Steringemisch.
2. Best.: 1,143 g Öl – 2,62 % Steringemisch.
3. Best.: 1,191 g Öl – 2,68 % Steringemisch.

Anschrift: Prof. Dr. H. Auterhoff, 74 Tübingen, Wilhelmstr. 27

[Ph 17]

H. Möhrle, D. Schittenhelm und P. Gundlach

Die Konstitution von Chlordiazepoxid- und Dihydrochinazolin-Salzen*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 25. Februar 1971)

Die Protonisierung von Chlordiazepoxid und von Dihydrochinazolin erfolgt, im Gegensatz zu bisherigen Angaben, unter Ausbildung eines mesomeriestabilisierten Amidiniumsystems. Dies wird durch NMR-Tieftemperatur-Messungen bewiesen.

The Constitution of Chlordiazepoxide- and Dihydroquinazoline-salts

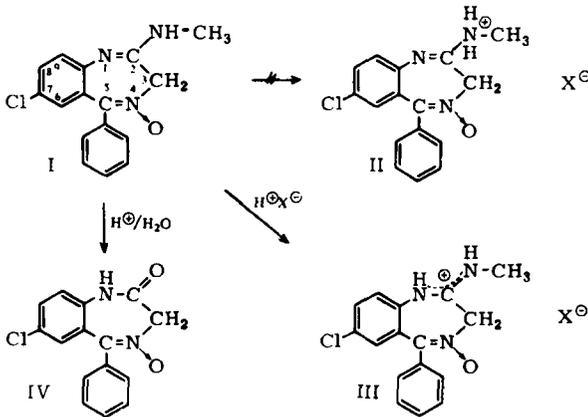
The protonation of chlordiazepoxide and of dihydroquinazoline results, contrary to former claims, in mesomeric stabilised amidinium systems. This is established by low-temperature NMR-measurements.

In einer Arbeit von Koechlin und D'Arconte¹⁾ wird festgestellt, daß für den schwachen Basencharakter des Chlordiazepoxids (I) die Methylamin-Gruppe an C-2 verantwortlich sei, so daß ein Salz die Formel II aufweisen würde.

Hierbei wird offensichtlich vorausgesetzt, daß eine Art Schiffsche Base an C-2/N-1 elektronisch isoliert von der Methylaminogruppe an C-2 zu betrachten sei. Diese Annahme vermag aber die Entstehung des Lactams IV bei milder Hydrolyse nicht zu erklären, es sei denn unter der Annahme, daß lauter Gleichgewichte vorliegen.

* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. K. E. Schulte zum 60. Geburtstag gewidmet.

1 B. A. Koechlin und L. D'Arconte, *Analyt. Biochemistry* 5, 195 (1963)



Beyer und Sadée²⁾ übernehmen im Rahmen ihrer Untersuchungen über die wasserfreie Titration von Chlordiazepoxid die unbewiesene Behauptung der Methylamino-protonierung ebenso wie einschlägige Lehrbücher³⁾.

Uns erschien beim Vorliegen der aromatisch substituierten Amidinstruktur in I die Bildung eines mesomeriestabilisierten Amidiniumsystems bei der Protonierung wahrscheinlicher, zumal dies auch die Bildung von IV bei saurer Hydrolyse erklären würde.

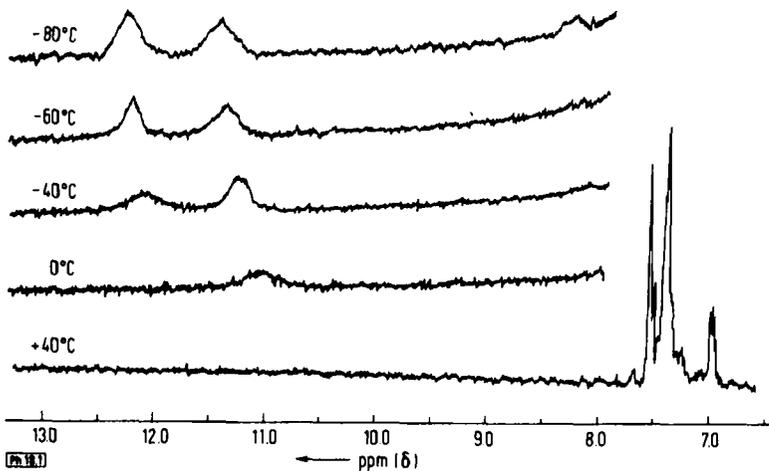


Abb. 1: NMR-Spektrum von III in Methanol

2 K.-H. Beyer und W. Sadée, Arch. Pharmaz. 300, 667 (1967)

3 G. Wagner, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1970

Eine Entscheidung zwischen den Formulierungen II und III sollten NMR-Messungen zulassen. Das NMR-Spektrum von Chlordiazepoxid-Hydrochlorid in Deuteriodimethylsulfoxid zeigt ein deutliches Signal für ein austauschbares Proton, während ein weiteres sich nur durch eine leichte Erhöhung der Grundlinie zu erkennen gibt. Bemerkenswert scheint, daß bei dem Austausch mit D_2O die Struktur der Aromatensignale deutlich verändert wird, was nahelegt, daß der Austausch in unmittelbarer Nachbarschaft zum Aromaten stattfindet.

Messungen in Methanol zeigen mit fallender Temperatur eine immer deutlicher werdende Aufspaltung mit einer Verschiebung der Signale zu tieferem Feld, was für Protonen mit Brückenbindungen charakteristisch ist. Bei -60° erhält man zwei eindeutig getrennte NH-Signale bei $\tau = -1,35$ und $\tau = -2,2$, die nach der Integration (als Bezugswert fungiert das einzeln auftretende anisotrop verschobene Proton am chlosubstituierten Aromaten) je einem Proton entsprechen und beide mit CD_3OD austauschbar sind.

Nach früheren Untersuchungen an der Chlordiazepoxid-Base⁴) ist bei den gewählten Temperaturen die Ringinversion der äquivalenten Formen „eingefroren“, so daß die Methylengruppe als AB-System auftritt. Dies ist auch im Spektrum der protonierten Form in Schwefeldioxid bei tiefer Temperatur sichtbar (AB-Spektrum der Methylengruppe, s. Abb. 2).

Bei der Protonierung an N-1 entsprechend Formel III erhält die exocyclische C-N-Bindung einen stärkeren Doppelbindungscharakter, so daß auch Rotamere auftreten können^{5,6}). In diesem Fall wäre wegen der energetischen Verschiedenheit der Rotamere mit Signalen unterschiedlicher Intensität zu rechnen.

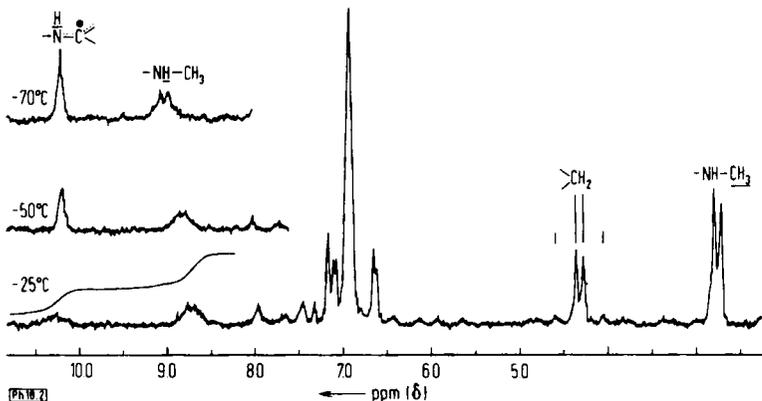


Abb. 2: NMR-Spektrum von III in SO_2

- 4 W. Bley, P. Nuhn und G. Benndorf, Arch. Pharmaz. 301, 444 (1968)
- 5 H. Kessler, Angew. Chem. 82, 237 (1970)
- 6 E. D. Becker, H. T. Miles u. R. B. Bradley, J. Amer. chem. Soc. 87, 5575 (1965)

Zur Absicherung der Struktur III wurde schließlich eine Tieftemperaturmessung in Schwefeldioxid vorgenommen, die auch die Beobachtung der anderen Signale zuläßt.

Hieraus ist ersichtlich, daß für die N-Methylgruppe die Aufspaltung zu einem Dublett auftritt, was Formel II ausschließt und Struktur III bestätigt. Gleichzeitig erhält man erwartungsgemäß für das Proton an N-1 ein Singulett bei tieferem Feld und für das Proton an der Methylamino-Gruppierung ein Multiplett mit angenäherten Quadruplett-Konturen.

Da das aus der Meßlösung zurückgewonnene Hydrochlorid die unveränderte Chlordiazepoxidbase lieferte, sind die Befunde sicher und nicht etwa durch Veränderung der N-Oxid-Gruppierung verfälscht.

Eine analoge Fragestellung lag bei der Salzbildung der von uns dargestellten 2,3-substituierten Dihydrochinazoline V vor⁷⁾.

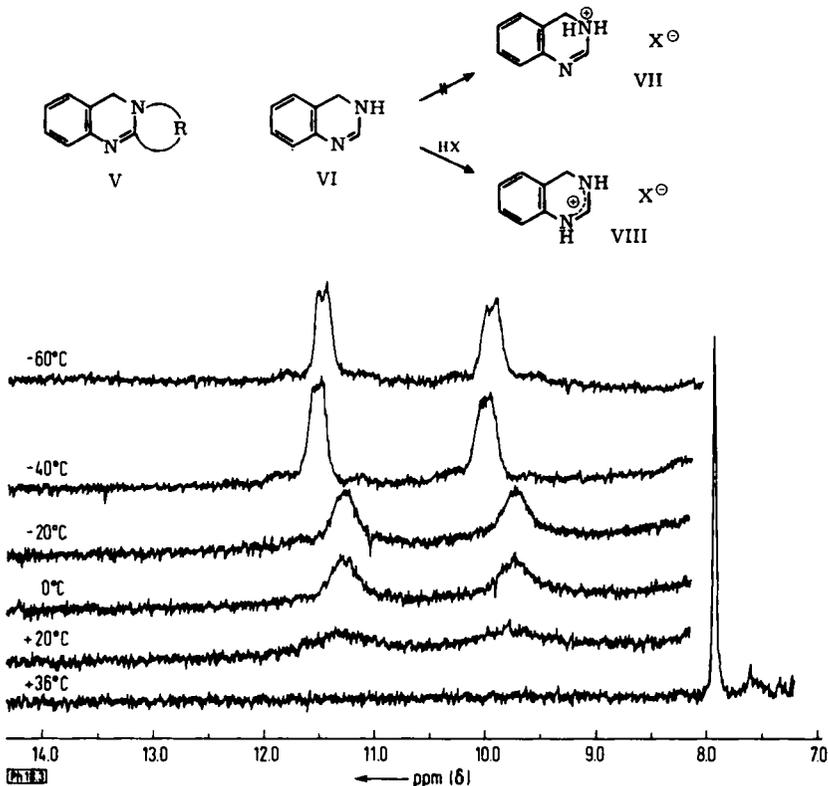


Abb. 3: NMR-Spektrum von VIII in Methanol

Um eine Entscheidung treffen zu können, stellten wir das unsubstituierte 3,4-Dihydrochinazolin (VI) her und untersuchten das Hydrochlorid NMR-spektrometrisch. Bei tiefen Temperaturen ist in Analogie zu Cyclohexadien-Derivaten kein „Einfrieren“ der Inversion zu erwarten⁸⁾. Deshalb beweist der Nachweis zweier austauschbarer Protonen (angenäherte Dublettfeinstruktur durch Kopplung mit der CH-Gruppe zwischen den Stickstoffatomen) mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung für das Salz die Formel VIII.

Herrn Prof. Dr. Kessler danken wir für Diskussionen, dem Fonds Chemie für die Unterstützung der Arbeit und der Fa. Hoffmann-La Roche für die Überlassung von Librium-Substanz. D. Sch. dankt dem Fonds Chemie für die Gewährung eines Liebig-Stipendiums.

Beschreibung der Versuche

NMR-Messungen: Varian A 60 a; Schmp. Mettler FP 1

Rückgewinnung von Chlordiazepoxid aus der Meßlösung

Die schwach gelbgefärbte Meßlösung wurde bei Raumtemperatur zur Trockne gebracht, mehrmals mit trockenem Äther gewaschen, in Methanol gelöst und am Rotationsverdampfer bei 60° so lange behandelt, bis kein SO₂-Geruch mehr festzustellen war. Anschließend wurde aus Aceton im Kühlschrank kristallisiert: Farblose Kristalle, die sich beim Trocknen im Hochvak. schwach gelb verfärbten. Schmp. 208 – 210°. (Schmp. Chlordiazepoxid·HCl 215 – 216°). Das IR-Spektrum zeigte im Fingerprintbereich zwischen 1100 und 1250 cm⁻¹ eine leichte Abweichung im Vergleich zum eingesetzten Hydrochlorid.

Daher wurde mit verd. Ammoniaklösung aus dem rückgewonnenen Hydrochlorid die Base hergestellt. Der Mischschmp. und Schmp. mit der Chlordiazepoxid Base waren identisch und die IR-Spektren deckungsgleich.

3,4-Dihydrochinazolin

1,0 g Chinazolin wurde in 30 ml 90proz. Äthanol gelöst und nach Zugabe von 50 mg Adams-Katalysator bei Raumtemperatur unter Normaldruck und Lichtausschluß 10 Tage hydriert. Wasserstoffverbrauch: etwa 85 % des ber. Wertes.

Nach dem Abfiltrieren des Platins wurde das dunkelbraune Filtrat über eine Filtercel-Schicht gegeben, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 126,7° (Lit.⁹⁾ 127°) schwach gelblich gefärbte Nadeln. Ausbeute: 690 mg (68,5 % d. Th.)

Zur Darstellung des Hydrochlorids wurde das 3,4-Dihydrochinazolin in abs. Benzol gelöst, unter Kühlung mit HCl gesättigt und der ausgefallene, hygroskopische Niederschlag rasch abgesaugt, gewaschen und aus abs. Aethanol umkristallisiert. Schmp. 238,1° (Lit.⁹⁾ 231 – 234°)

C₈H₈N₂·HCl (168,6)

Ber.: C 56,98 H 5,38 N 16,61

Gef.: C 56,81 H 5,34 N 16,51

8 J. E. Anderson, Quart. Rev. (Chem. Soc., London) 19, 426 (1965).

9 E. B. Marr und M. T. Bogert, J. Amer. chem. Soc. 57, 729 (1935)