

Arzneimittelanalyse mittels polarographischer Methoden, XXXII:⁺⁾

Ursachen der anomalen Stromspannungskurven des Quazepam [7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-thion]^{*)}

Herbert Oelschläger*, Jiri Volke⁺⁺⁾, H. F. G. Linde, Inci Fedai⁺⁺⁺ und Wolfgang Schmidt

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Georg-Voigt-Straße 14, D-6000 Frankfurt am Main

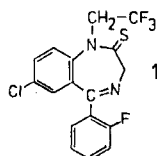
Eingegangen am 28. Dezember 1987

Quazepam (**1**) zeigt als erstes Benzodiazepin mit Thiolactamstruktur in den i-E-Kurven ein auffälliges, abweichendes Verhalten von den Kurven der übrigen Benzodiazepine (Abb. 1). In sauren Puffern tritt nach der normalen Reduktionsstufe bei negativerem Potential eine katalytische Stufe auf und in stark alkalischen Puffern eine anodische Stufe. Für diese beiden zusätzlichen Stufen wurde das Schwefelatom in **1** verantwortlich gemacht¹⁾. Durch Synthese des 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (**2**) und dessen elektroanalytische Untersuchung konnte im Vergleich mit den polarographischen Befunden von **1** diese Annahme gesichert werden. Außerdem wurde für **1** durch NMR-Spektroskopie in alkalischen Puffern die überraschende Bildung eines Enthiolats bewiesen und damit der Ursprung der anodischen Stufe geklärt.

Analyses of Drugs by Polarographic Methods, XXXII:^{+) Reasons for the anomalous current-voltage curves of Quazepam [7-Chloro-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-2H-1,4-benzodiazepine-2-thione]}

As the first 1,4-benzodiazepine with a thiolactame structure, quazepam (**1**) exhibits a conspicuous behaviour on its i-E-curves, differing from those of all other 1,4-benzodiazepines (Fig. 1). In acid buffers the normal reduction wave is followed by a catalytic wave and in strongly alkaline solutions an anodic wave appears. The responsibility for the formation of these two additional waves has been ascribed to the sulphur atom in **1**. The validity of this assumption could be corroborated by synthesis of 7-chloro-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-2H-1,4-benzodiazepine-2-one (**2**) and its electroanalytical investigation. Furthermore, the surprising formation of a 1-enthioate in alkaline buffers was proved by NMR-spectroscopy and thus the origin of the anodic wave could be clarified.

1 ist ein neues Benzodiazepin mit Thiolactamstruktur, das sich seit kurzem in der Bundesrepublik Deutschland im Handel befindet⁺⁾. Außerdem ist es in den USA, Argentinien, Italien, Mexiko, Holland, Portugal und Südafrika zugelassen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach einer Einzeldosis 39 h. Die beiden noch aktiven Hauptmetabolite von **1** sind schwefelfrei (N-Desalkyl-flurazepam und **2**). Ihre $t_{1/2}$ beträgt 40 h bzw. 70 h²⁾.



Wir haben vor kurzem die elektrochemischen Eigenschaften von **1** untersucht¹⁾ und als besondere Auffälligkeit gefunden, daß die Stromspannungskurven erheblich von denen der Benzodiazepine mit Lactam- bzw. Desoxolactamstruktur [z. B. Diazepam³⁾ und Medazepam⁴⁾] abweichen.

^{+) Hersteller: Essex Pharma, München (Warenzeichen: Quazepam®, Tabletten zu 15 und 30 mg)}

^{+) 31. Mitt.: H. Oelschläger, J. Volke und I. Fedai, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 1 (1988).}

^{++) Herrn Prof. Dr. Theodor Wieland, Heidelberg, in freundschaftlicher Verbundenheit zum 75. Geburtstag gewidmet.}

^{++) Ständige Anschrift: J. Heyrovský Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Czechoslovak Academy of Sciences, Prague, CSSR}

^{+++) Stipendiatin des DAAD von 1984–1986}

Wie bei der Untersuchung nahezu aller eingeführten 1,4-Benzodiazepine bereits 1960 festgestellt wurde⁵⁾, ist die polarographisch aktive Gruppe deren Azomethin-Struktur (4, 5). Mechanistisch schwieriger zu interpretierende Reduktionsprozesse an der Hg-Tropfelektrode (DME) treten dann auf, wenn in dem betreffenden Benzodiazepin zusätzliche polarographisch aktive Gruppen vorhanden sind (z. B. im Chlordiazepoxid⁶⁾, Nitrazepam⁷⁾, Clonazepam⁸⁾, Oxazepam⁹⁾, Brotizolam¹⁰⁾).

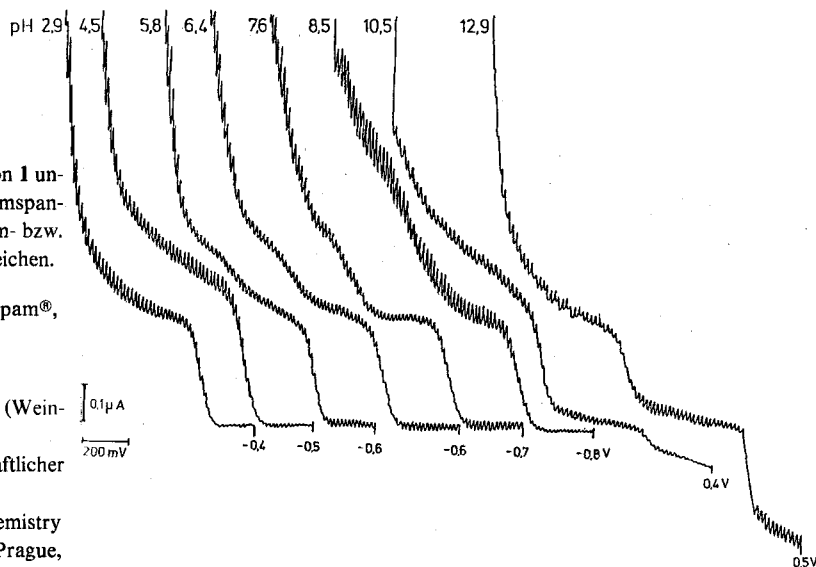


Abb. 1: pH-Abhängigkeit der DC_T-polarographischen Stufen von **1** (10^{-4} mol · l⁻¹) in BRP (40 % DMF), t_D : 1 s

Wie Abb. 1 ausweist, tritt in sauren BRP^{*)} bei der Reduktion von **1** bei negativerem Potential eine augenscheinlich katalytische Stufe auf. Dies geht aus unseren Untersuchungen über die Beziehungen zwischen der Abhängigkeit des $E_{1/2}$ und der Stufenhöhe vom pH der Pufferlösung hervor. Mit zunehmendem pH steigt die Stufenhöhe steil an, um dann bei weiterer Erhöhung des pH-Wertes wieder abzunehmen. Der Verlauf der Kurve wird beeinflusst durch die Protonierung des Depolarisators. Das stimmt mit Beobachtungen von *Mairanovskii*¹¹⁾ überein, wonach sich katalytische Stufen von N- oder S-haltigen Depolarisatoren weder in stark sauren noch in stark alkalischen Puffern ausbilden. Das Halbstufenpotential für die zweite Stufe von **1** ist pH-abhängig. Der Wert $\Delta E_{1/2}/\Delta \text{pH}$ beträgt -0.112 V/pH . Der zweite Hinweis auf eine katalytische Welle ist die auffällige Abhängigkeit der Stufenhöhe von der Behälterhöhe. Besonders schlüssig für eine katalytische Stufe ist die Abhängigkeit der Stufenhöhe von der Konzentration. So beobachteten wir in einem BRP (pH 7.65) einen Sättigungswert für den Grenzstrom bei $5 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$.

Sehr ungewöhnlich für Benzodiazepine sind auch die Stromspannungskurven von **1** im stark alkalischen Bereich. Es tritt eine anodische Stufe auf, die mit steigendem pH-Wert größer wird. Bei pH 12.9 entspricht der Stromverbrauch dem der Reduktionsstufe. Die logarithmische Analyse erbrachte eine gute Übereinstimmung mit dem theoretischen Wert von 0.030 V für einen reversiblen 2-Elektronen-Vorgang. Die Abhängigkeit des anodischen Stroms von der Konzentration wurde im Bereich 5×10^{-5} bis $5 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ untersucht. Es bestand eine lineare Korrelation bis zu einer Konzentration von $5 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$. Bei noch höheren Konzentrationen trat eine zweite anodische Stufe auf. Die Summe dieser beiden Stufen ergab aber weiterhin eine lineare Beziehung mit der Konzentration, während die Höhe der ursprünglichen Stufe nicht mehr von der Konzentration abhängig war. Die beschriebenen Eigenschaften der anodischen Stufe weisen darauf hin, daß ihr Strom nicht nur durch den Diffusionsvorgang kontrolliert wird, sondern auch durch die Dicke des Films, der bei den hohen **1**-Konzentrationen an der Elektrodenoberfläche aus den durch Hg-Auflösung entstandenen Hg^{++} -Ionen und **1** gebildet wird. Die aufgezeigten Befunde machen sowohl hinsichtlich der katalytischen als auch der

anodischen Stufe sehr wahrscheinlich, daß diese Anomalitäten der i-E-Kurven im Zusammenhang mit der Thiolactamstruktur stehen dürften.

Wir haben uns daher bemüht, den Beweis durch Untersuchung des polarographischen Verhaltens des entschweifeten **1**, also des bisher nicht näher beschriebenen 7-Chlor-5-(2-fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-1,4-benzodiazepins (**2**) zu führen. Für die Umwandlung von Thiolactamen in Lactame werden in der Lit. verschiedene Verfahren empfohlen, z. B. ihre Oxidation (und die von Thioamiden) mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid¹²⁾. Dabei entstehen z. B. aus den entspr. Thioamiden 76 % d. Th. Butyramid und 95 % d. Th. 4-Bromacetanilid. Als weniger geeignet erwiesen sich Ozon, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ und SeO_2 ¹²⁾. Die Entschwefelung von **1** durch Behandeln mit Benzylbromid in Toluol und Zugabe von NaOH nach *Yamada et al.*¹³⁾ befriedigte nicht, weil nur ein Gemisch von **1** und **2** resultierte. Aufgrund der guten Ergebnisse von *Kochhar et al.*¹²⁾ oxidierten wir **1** mit einem 50%igen Überschuß von m-Chlorperbenzoesäure, zunächst bei 5–10 °C und dann langsam ansteigend auf 25 °C. Dc zeigte sich eine neue Substanz mit etwas kleineren hRf-Werten als **1**. Die Isolierung dieser Verbindung, die sich als das gewünschte **2** erwies, gelang an basischem Al_2O_3 mit CH_2Cl_2 . Das Massenspektrum zeigte M^+ bei $m/z = 370$. Im IR-Spektrum tritt die $\text{C}=\text{O}$ -Streckschwingung bei 1700 cm^{-1} auf, und die Elementaranalyse entspricht den geforderten Werten.

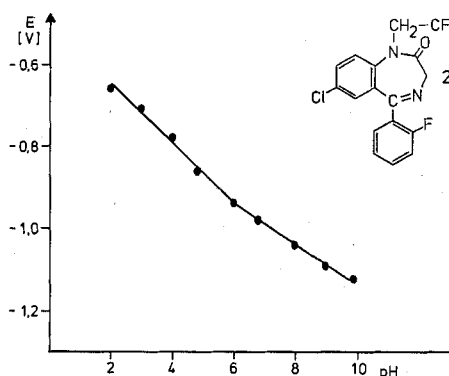


Abb. 3: pH-Abhängigkeit der Halbstufenpotentiale von **2** in BRP (10 % DMF)

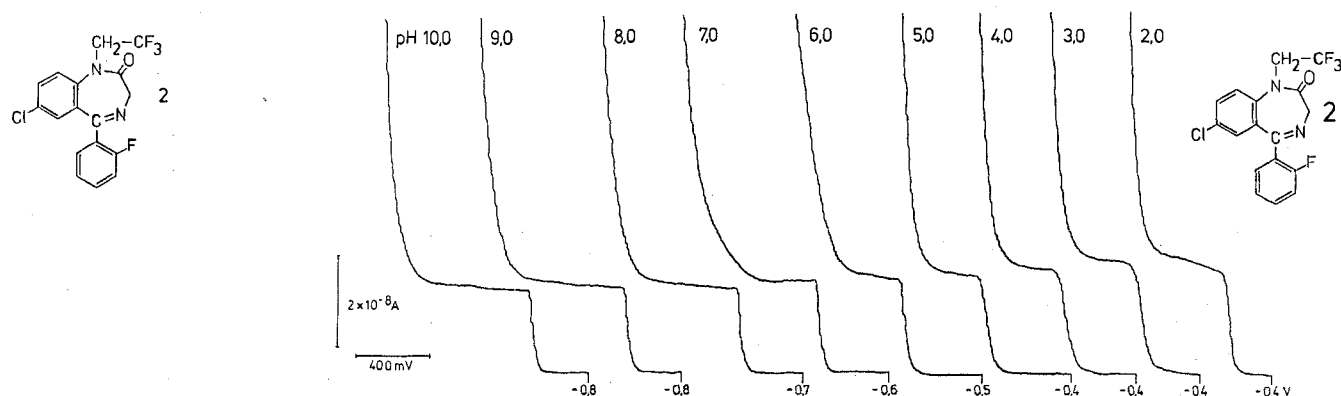


Abb. 2: pH-Abhängigkeit der DC_T -polarographischen Stufen von **2** ($1,97 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) in BRP (10 % DMF), t_D : 2 s

^{*)} Britton-Robinson-Puffer

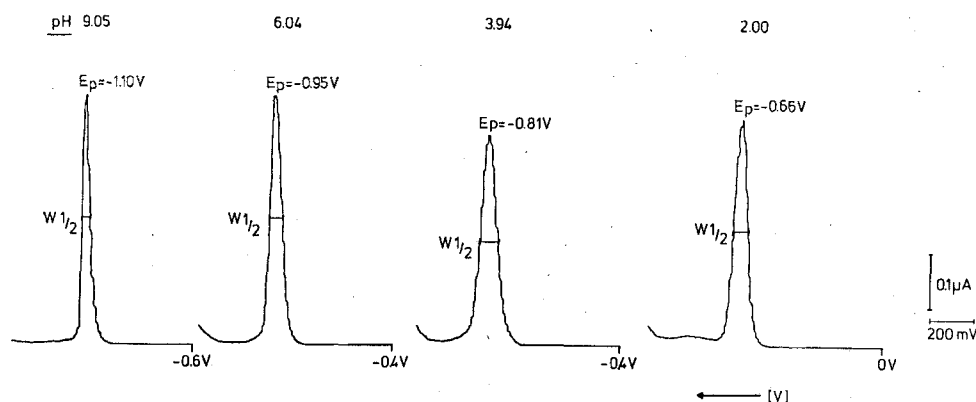


Abb. 4: pH-Abhängigkeit der DPP-Peaks von **2** ($1.97 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) in BRP (10 % DMF), t_D : 2 s

Die elektrochemischen Eigenschaften von **2** wurden in der üblichen Weise untersucht. In BRP (10 % DMF) erwies sich **2** an der DME über den gesamten pH-Bereich als reduzierbar (Abb. 2). Die $E_{1/2}$ der Reduktionsstufe von **2** sind pH-abhängig. Die $E_{1/2}$ -pH-Abhängigkeit kann durch zwei Geraden dargestellt werden (Abb. 3). Die erste hat im pH-Bereich von 2–6 eine Richtungstangente von -70 mV/pH und im pH-Bereich von 6–10 von -50 mV/pH . Wie Abb. 2 zeigt, sinkt die Höhe der Reduktionsstufe von **2** mit steigenden pH-Werten um etwa 20 %. Bei pH 2 folgt ihr eine negativere, kaum deutliche und niedrigere Stufe, die den Grenzstrom deformiert. Diese Stufe tritt bei den übrigen pH-Werten nicht auf. Ab pH 6 ist der Anfang des Grenzstroms durch ein Maximum deformiert, das sich in der Tastpolarographie (DC_T) nur durch einen diskontinuierlichen Übergang zum Grenzstrom äußert, d. h. die Reduktionsstufe ist nicht mehr sigmoid, wie es der *Heyrovský-Ilković*-Gleichung entsprechen würde. Bei allen pH-Werten verläuft die Reduktion irreversibel: dies ergab sich sowohl aus den Versuchen mit dem *Kalousek*-Umschalter als auch aus den logarithmischen Analysen der Stufen bei verschiedenen pH-Werten [$\log i/i_1 - i = f(E)$]. Die bei 4 verschiedenen pH-Werten (von pH 2 bis pH 9) bestimmten Konzentrationsabhängigkeiten der Reduktionsstufe von **2** erwiesen sich für den Bereich 2×10^{-5} bis $10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ als linear abhängig. Bei pH 4 liegt aufgrund der linearen Regression der Korrelationskoeffizient für die DC_T bei 0.9983 und für die DPP bei 0.986. Die DPP-Kurven (s. Abb. 4) wurden mit einer Pulsgröße von -30 mV aufgenommen. Wegen der unterschiedlichen Steilheit der DC_T -Kurven ändert sich die Höhe und die Breite der DPP-Maxima mit dem pH-Wert der Puffer.

Tab. 1: Abhängigkeit der $W_{1/2}$ -Werte von **2** vom pH

pH	$W_{1/2} [\text{mV}]$
2.00	60
2.94	80
3.94	80
4.86	75
6.04	60
6.95	50
7.98	45
9.05	40
9.90	40

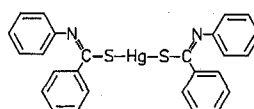
Tab. 1 gibt Aufschluß über die pH-Abhängigkeit der $W_{1/2}$ -Werte. Diese sind mit der Irreversibilität des Elektrodenvorganges korreliert. Je stärker irreversibel die Elektroden-Reaktion ist, desto größer ist der Wert für $W_{1/2}$. Die Richtungstangenten der DC_T -polarographischen Kurven aus der logarithmischen Analyse ändern sich wie folgt:

pH	Kehrwert der Richtungstangente (V^{-1})
2.00	0.036
2.94	0.042
3.94	0.051
4.86	0.048

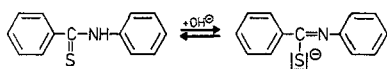
Aus den Kehrwerten ergibt sich, daß die Werte zwischen pH 2 bis 5 kleiner sind als die einer einelektronigen Reduktion, für die der Kehrwert 0.059 V^{-1} beträgt. Sie sind aber immer noch größer als diejenigen einer reversiblen zweielektronigen Reduktion. Für höhere pH-Werte konnten die logarithmischen Analysen nicht durchgeführt werden, weil der Stromanstieg durch das beschriebene kleine Maximum deformiert wurde.

Zusammengefaßt erklären unsere Untersuchungen mit **2**, daß die auffallenden Anomalitäten im polarographischen Verhalten von **1** auf dessen Schwefelatom zurückzuführen sind. **2** enthält kein S-Atom und daher entfällt die Voraussetzung für das Auftreten einer katalytischen Stufe, wie der Vergleich der i -E-Kurven von **1** und **2** zeigt.

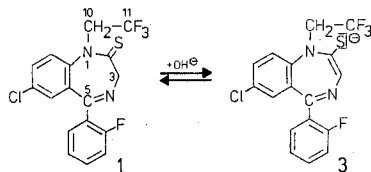
Komplizierter sind die Elektrodenvorgänge, die der anodischen Stufe von **1** zugrunde liegen. *Lund*⁽¹⁴⁾ hat u. a. darauf hingewiesen, daß bei anodischen Stufen die durch Auflösung des Elektroden-Hg entstandenen Hg^{2+} -Ionen mit schwefelhaltigen Depolarisatoren zu Neutralprodukten reagieren können. So fand er u. a., daß Thiobenzanilid bei kontrolliertem Potential an einer Makro-Quecksilberanode eine einelektronige anodische Stufe gab und isolierte aus dem Ansatz einen farblosen Niederschlag der Zusammensetzung $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{HgN}_2\text{S}_2$, dem er – auch aufgrund des IR-Spektrums – die Formel



zuordnete. Diese Befunde basieren auf einer Deprotonierung des Thiobenzanilids:



Infolge des tertiären Stickstoffs in der Thiolactamstruktur von **1** entfällt für dieses die Möglichkeit der Ausbildung eines Thiolactims. Dagegen könnte sich aus Quazepam im alkalischen Milieu ein Enthiolat (**3**)



bilden, das mit durch Auflösung des Bodenquecksilbers entstandenen Hg^{2+} -Ionen in zunächst unbekannter Weise weiterreagiert. Enthiolate von 1,4-Benzodiazepinen sind u. W. bisher nicht beschrieben worden.

Wir haben nun versucht, die vermutete Deprotonierung von **1** in das Enthiolat **3** durch NMR-spektroskopische Untersuchungen zu beweisen. Unmittelbar betroffen sind bei dieser Tautomerie die C-Atome 2 und 3 sowie die H-Atome am C-3.

Tab. 2: ^{13}C -chemische Verschiebungen in $\text{DMSO}-d_6$ (ppm)

	Quazepam (1)	1-Enthiolat
C- 2	203.28	147.84
C- 3	61.47	123.77
C- 5	164.57	163.12
C-10	51.87 (q, $^2J = 32.45$ Hz)	50.12 (q, $^2J = 31.70$ Hz)
C-11	123.61 (q, $^1J = 281.90$ Hz)	125.93 (q, $^1J = 279.24$ Hz)

Tab. 2 gibt die chemischen Verschiebungen einiger ^{13}C -Atome an. Man sieht, daß das Signal des C=S-Kohlenstoffatoms im Enthiolat nicht mehr vorhanden ist, dafür tritt eine Absorption bei 147.84 ppm auf, die dem Enthiolat-C zugeschrieben werden muß. Der Übergang des sp^3 -hybridisierten C-3 in ein sp^2 -hybridisiertes äußert sich in der entspr. Tieffeldverschiebung des Signals. Dagegen ändern sich die Signallagen für C-5, C-10 und C-11 kaum.

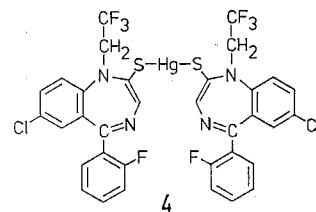
Diesen Befunden entsprechen die ^1H -NMR-Spektren. Beim Übergang von **1** in das Enthiolat verschwinden die beiden Dubletts der H-Atome am C-3. Neu tritt dagegen ein Singulett bei 6.45 ppm auf, das dem Vinyl-H am C-3 zuzuordnen ist. Die beiden H-Atome der Methylengruppe C-10 sind weder chemisch noch magnetisch äquivalent; beide Signale erfahren eine kräftige Hochfeldverschiebung. Tab. 3 gibt die Signallagen an. Die Zuordnung der Signale ist durch Entkopplungsversuche sowie durch DEPT und ^1H - ^{13}C -Korrelationsexperimente gesichert worden.

Tab. 3: ^1H -chemische Verschiebungen in $\text{DMSO}-d_6$ (ppm)

	Quazepam (1)	1-Enthiolat
H- 3	5.29 (d; $^2J = 10.2$ Hz) 4.28 (d; $^2J = 10.2$ Hz)	6.44 (s)
H-10	6.27–6.12 (m) 5.22–5.08 (m)	5.64–5.48 (m) 4.08–3.94 (m)

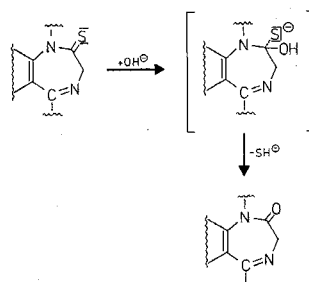
Die Lage des Gleichgewichts kann ^1H -NMR-spektroskopisch verfolgt werden. Sie ist zwangsläufig abhängig von der Basenkonzentration: Fügt man zu 0.5 ml einer 0.05 M Quazepam-Lösung in $\text{DMSO}-d_6$ 0.1 ml $\text{NaOH}-d_1$ in D_2O (40%ig), so liegen nach 2 h **1** und **3** im Verhältnis etwa 1:1 vor; 0.2 ml NaOH verschieben das Gleichgewicht sofort vollständig auf die Seite des Enthiolats. Säuert man die alkalische Lösung mit Deuterioschwefelsäure an, so wird das Gleichgewicht wieder ganz auf die Seite von **1** verschoben. Durch diese Untersuchungen ist eindeutig belegt worden, daß **1** im alkalischen Milieu in einem Gleichgewicht vorliegt, das abhängig vom pH-Wert mehr oder weniger auf die Seite des Enthiolats **3** verschoben ist.

Offen war noch die Frage, ob das im alkalischen Milieu gebildete Enthiolat **3** mit den aus Elektroden-Hg entstandenen Hg^{2+} -Ionen weiterreagiert und welchen Einfluß die OH^- -Ionen auf den Verlauf der Reaktion ausüben. Auffällig war, daß bei der Oxidation von **1** in einem BR-Puffer (pH 10.5) bei 0.4 V *keine* neutrale Organoquecksilberverbindung der möglichen Formel **4** als schwerlöslicher Niederschlag ausfiel.



Im Analyten war am Schluß der Coulometrie (58 min) nur noch **2** und kein **1** nachzuweisen. Das spricht eindeutig dafür, daß die Desulfurierung von **1** an einer Hg-Pool-Elektrode bei pH 10.5 und +0.4 V in erster Linie durch die gebildeten Hg^{2+} -Ionen gemäß dem vorgeschlagenen Mechanismus forciert wird und nicht durch die OH^- -Ionen, deren Einfluß mit steigendem pH-Wert allerdings zunimmt.

Zahlreiche weitere Experimente bei pH > 11 (vgl. Tab. 4) unter dc Kontrolle mit **1** erbrachten sehr rasch die Erkenntnis, daß **1** auch in Abwesenheit von Hg^0 durch OH^- in **2** übergeführt wird.

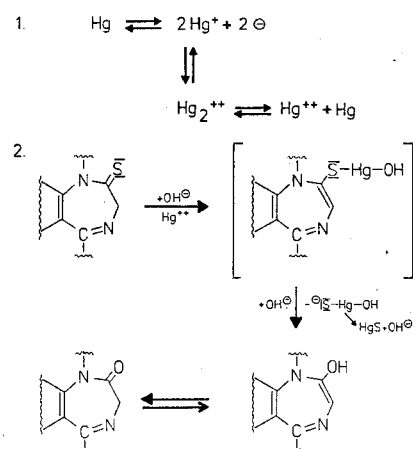


So entstanden bei 20 °C in 20 h ca. 30 % **2** neben 70 % unverändertem **1**. In Gegenwart von Hg⁰ fielen im gleichen Zeitraum bereits 90 % **2** an, und bei erhöhter Temperatur (37 °C) wurde Quazepam in 2 h quantitativ in **2** übergeführt.

Tab. 4: Zersetzung von Quazepam

pH BR-Puffer	[°C]	Reaktions- zeit [h]	Zusatz	Ausbeuten 1 [%] 2 [%]
5.3	20	22	—	100 —
5.3	38	2	—	100 —
5.3	20	22	Hg ⁰	100 —
5.3	38	2	Hg ⁰	100 —
11.2	20	22	—	40 60
11.2	38	2	—	20 80
11.2	20	22	Hg ⁰	10 90
11.2	38	2	Hg ⁰	0 100
11.6	20	0.25	—	90 10
11.6	20	0.25	Hg ²⁺	— 100

Um den Verhältnissen bei der anodischen Oxidation mit Bildung von Hg²⁺-Ionen optimal zu entsprechen, wurden in einem weiteren Versuch zu im BR-Puffer (pH 11.6) gerührten Quazepam Hg²⁺-Ionen als Hg(CH₃COO)₂ zugesetzt. In einer sehr schnellen Reaktion bildeten sich innerhalb von 10 min ausschließlich **2** sowie die korrespondierende Menge HgS, die gravimetrisch bestimmt wurde. Aufgrund dieser Experimente vertreten wir die Auffassung, daß die anodische Oxidation bei +0.4 V in einem alkalischen BR-Puffer (pH 11.6) unter Zusatz von 40 % DMF als Solubilisator nach folgendem Schema verlaufen dürfte:



Für die Bildung einer stabilen Organoquecksilberverbindung der Formel **4** ergab sich kein Hinweis.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg, und dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, für finanzielle Unterstützung sowie dem Deutschen Akademischen Austauschdienst für ein Stipendium an Frau Dr. Inci Fedai, jetzt Istanbul.

Experimenteller Teil

1. Polarographie

1.1. Gleichstrompolarographie

Polarecord E 506, Metrohm, Herisau/Schweiz; 3-Elektroden-System; VA-Stand 663 Metrohm: Statische Quecksilbertropfelektrode (SMDE) als Arbeitselektrode (Größe des statischen Tropfens 2, Tropfzeit $t_D = 2$ s), Ag/AgCl als Bezugslektrode. Die Kurven wurden als Tastpolarogramme aufgenommen (DC_T-Modus).

Die Depolarisator-Stammlösungen wurden mit DMF bereitet, das so gereinigt worden war¹⁵.

1.2. Differentielle Pulspolarographie

Polarecord E 506, Metrohm, Herisau/Schweiz. Die Tropfzeit betrug $t_D = 2$ s und die Pulsamplitude (U_{DP}) -30 mV. Im übrigen wurden die Bedingungen der DC_T-Polarographie eingehalten.

2. Synthese von **2**

1 g (2.5853 mmol) Quazepam wurde in einem 100 ml-Dreihalskolben in 24 g CH₂Cl₂ gelöst und der Ansatz im Eisbad auf 0° gekühlt. Unter Rühren (Magnetrührer) wurden dann 0.69 g (4.000 mmol) m-Chlorperbenzoesäure in Substanz so langsam hinzugegeben, daß die Temp. bei der exothermen Reaktion nicht über 10 °C anstieg. Die zunächst gelbe, klare Lösung färbte sich orange, und es fiel ein gelber Niederschlag aus. Nach beendeter Zugabe wurde bei 0°-5 °C noch 100 min gerührt, wobei der Niederschlag nicht in Lösung ging. Der Reaktionsansatz wurde unter Nachspülen mit CH₂Cl₂ an einer basischen Al₂O₃-Säule gereinigt. Unveränderte m-Chlorperbenzoesäure und m-Chlorbenzoesäure bleiben auf der Säule (Säulenlänge 30 cm, Ø 2 cm, Füllung 130 g basisches Al₂O₃; CH₂Cl₂ als Elutionsmittel). Das Eluat wurde in 11 Einzelfractionen abgezogen, die dc geprüft wurden. Nach ihrer Vereinigung engte man i. Vac. stark ein und erhielt durch Zugabe von Petrolether farblose Kristalle von **2**, Schmp. 119-121 °C, Ausbeute 50 % d. Th. C₁₁H₁₁ClF₄N₂O (370.7) Ber. C 55.1 H 2.99 Cl 9.6 F 20.5 N 7.6 O 4.3 Gef. C 55.0 H 2.89 Cl 9.5 F 21.0 N 7.5 O 4.6.

3. Analytik

NMR-Spektroskopie: AC 300 Bruker/Forchheim (¹H 300 MHz; ¹³C 75.47 MHz), CDCl₃, DMSO-d₆, TMS als interner Standard.

3. Zersetzung von **1** unter dc-Kontrolle

In eine Mischung des in Tab. 4 angegebenen BR-Puffers mit 40 % Dimethylformamid als Solubilisator trägt man eine gesättigte Lösung von Quazepam (ca. 3×10^{-4} mol) ein. Dieser Ansatz wird, ggf. mit Zusatz von Hg oder Hg(CH₃COO)₂, eine bestimmte Zeit bei 20 °C oder 38 °C gerührt und dann dc untersucht (Kieselgel 60 F 254, Merck (Darmstadt) mit oder ohne Konzentrierungszone; Fließmittel: 6.5 Teile Ethylacetat und 3.5 Teile Methylchlorid; Steighöhe 10 cm, Kammerfüllung). Die prozentualen Angaben über **1** und **2** in Tab. 4 sind approximative Werte mit einer Genauigkeit von ± 5 %. Die Basis der Abschätzung beruht auf experimentell ermittelten Korrelationen zwischen aufgetragener Substanzmenge und Fleckengröße. Bei **1** und **2** nahm die Fleckengröße mit der Quadratwurzel aus der aufgetragenen Molzahl zu.

4. Verhalten von **1** bei +0.35 V

In 20 ml BR-Puffer (pH 10.6) mit 40 % DMF als Solubilisator wurden 2.32 mg (~ 6 µmol Quazepam (Sättigungskonzentration!)) bei +0.35 V coulometrisiert. Die Instrumentation bestand aus einem 3-Elektroden-System mit einer gerührten Hg-Elektrode als Anode, einem Kohlestab als Gegenelektrode und einer Ag/AgCl-Elektrode als Referenzelektrode (Wenking Potentiostat Model 79 HV 1 mit Integrator). Nach ca. 58 min war bei einer Stromstärke von 0.33 mA rechnerisch die vollständige Umsetzung erreicht worden. Dc konnte in den Vergleichslösungen, die mit und ohne Boden-Hg die gleiche Zeit gestanden hatten, kein **2** nachgewiesen werden, während sich im Anolyten nur **2** und kein **1** fanden.

Literatur

- 1 H. Oelschläger und I. Fedai, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 179 (1987).
- 2 *Drugs of the Future*, Band 10, S. 171, Ed. J. R. Prouss, S. A., Barcelona (Spain) 1985; M. Chung, J. M. Hilbert, R. P. Gural, E. Radwanski, S. Symchowicz und N. Zampaglione, *Clin. Pharmacol. Ther.* **35**, 520 (1984).
- 3 H. Oelschläger, J. Volke und E. Kurek, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **297**, 431 (1964).
- 4 H. Oelschläger und V. Geppert, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **309**, 1000 (1976); Dissertation V. Geppert, Frankfurt a. M. 1976.
- 5 H. Oelschläger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **296**, 396 (1963).
- 6 H. Oelschläger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **296**, 396 (1963); H. Oelschläger, J. Volke, H. Hoffmann und E. Kurek, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **300**, 250 (1967); H. Oelschläger und H. Hoffmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **300**, 817 (1967); H. Oelschläger, E. Kurek, F. I. Sengün und J. Volke, *Fresenius' Z. Anal. Chem.* **282**, 123 (1976).
- 7 H. Oelschläger, J. Volke, G. T. Lim und U. Frank, *Arzneim.-Forsch.* **16**, 82 (1966); H. Oelschläger, J. Volke und G. T. Lim, *Arzneim.-Forsch.* **17**, 637 (1967); H. Oelschläger, J. Volke und G. T. Lim, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **302**, 241 (1969).
- 8 Dissertation S. M. Lumbantoruan, Frankfurt a.M. 1977.
- 9 H. Oelschläger, J. Volke, G. T. Lim und R. Spang, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **302**, 946 (1969); J. Volke, H. Oelschläger und G. T. Lim, *J. Electroanal. Chem.* **25**, 307 (1970); H. Oelschläger, J. Volke, G. T. Lim und U. Bremer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **303**, 364 (1970).
- 10 H. Oelschläger, J. Volke und I. Fedai, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 761 (1987).
- 11 S. G. Mairanovskii, *J. Electroanal. Chem.* **6**, 77 (1963).
- 12 K. S. Kochhar, D. A. Cottrell und H. W. Pinnick, *Tetrahedron Lett.* **24**, 1323 (1983).
- 13 M. Yamada, K. Sotoya, T. Sakakibara, T. Takamoto und R. Sudoh, *J. Org. Chem.* **42**, 2180 (1977).
- 14 H. Lund, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **25**, 3313 (1960).
- 15 H. Oelschläger, H.-P. Oehr und G. T. Lim, *Pharm. Acta Helv.* **48**, 662 (1973).

[Ph 438]