

H.J. Roth und M. Adomeit

Photochemie des Nitrazepam

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 15. Dezember 1972)

Bestrahlt man 7-Nitro-5-phenyl-2, 3-dihydro-1 H-benzo [f]-diaz-1,4-epin-2-on (Nitrazepam, Mogadan®) in Lösungsmitteln, deren Moleküle photochemisch übertragbaren Wasserstoff enthalten mit UV- oder Sonnenlicht, so tritt Photoreduktion der Nitrogruppe zur Amino-Gruppe und photoreduktive Dimerisierung zu Azo- und Azoxyderivaten des Nitrazepams und seiner hydrolytischen Spaltprodukte ein.

Photochemistry of Nitrazepam

UV- or sunlight irradiation of 7-nitro-5phenyl-2, 3-dihydro-1 H-benzo [f]-diaz-1,4-epin-2-one (Nitrazepam, Mogadan®) in solvents with transferable hydrogen atoms leads to photoreduction of the nitro group to the amino group and photoreductive dimerisation of nitrazepam and its cleavage products to azo and azoxy derivatives.

Setzt man verschiedene Nitrazepamlösungen in Quarz- oder Pyrexglasgefäßen mehrere Wochen der Tageslichteinwirkung aus und arbeitet anschließend chromatographisch auf, so ergeben sich die in Tab. 1 zusammengefaßten Unterschiede.

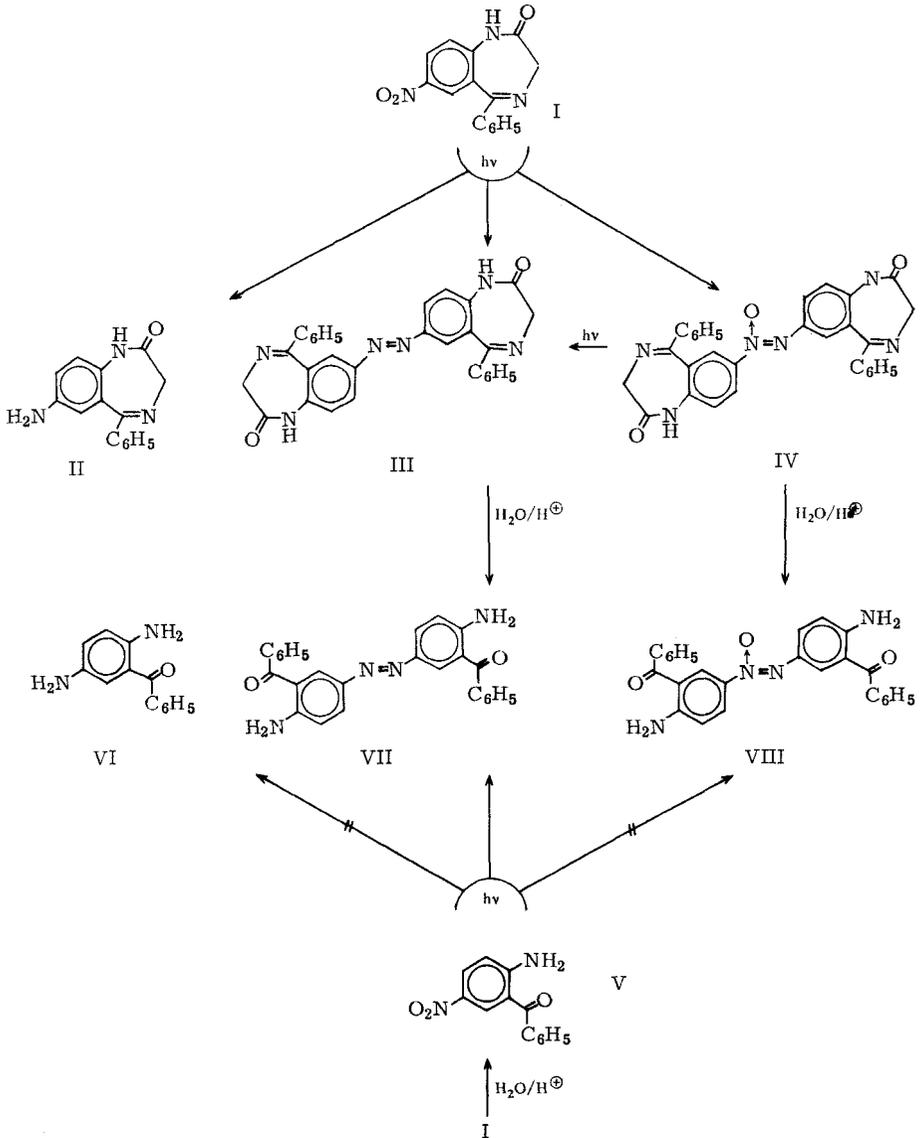
Tabelle 1: Lösungsmittel – Zersetzung [%] – Farbe der bestr. Lösung

Benzol	-	praktisch farblos	
Aceton	-	praktisch farblos	
Acetonitril	-	praktisch farblos	
Äthanol	10	schwach gelblich	
Isopropanol	30	schwach gelblich	
THF	35	schwach gelblich	
Dioxan	40	gelblich	
THF/HCl	60	gelblich	
THF	70	orange-gelb	
THF/DÄA	85	rotbraun	
Triäthylamin	95	rotbraun	THF = Tetrahydrofuran
DÄA	100	tief rotbraun	DÄA = Diäthylamin

In den lichtgeschützten Vergleichslösungen tritt mit Ausnahme der Lösung in Tetrahydrofuran/Salzsäure, wo Hydrolyse des Diazepinonringes erfolgt, praktisch keine Veränderung ein.

In den neutralen Belichtungslösungen des Nitrazepam (I) entstehen die Photoprodukte II, III und IV, in der salzsauren Belichtungslösung zusätzlich das Hydrolyseprodukt V und dessen Photoprodukte VII und VIII. Das zu erwartende VI, ein isomeres Hydrochinonderivat, läßt sich nicht fassen oder nachweisen. VII und VIII können auch durch nachfolgende Hydrolyse von III und IV entstanden sein.

Die Ergebnisse sind im Formelschema zusammengefaßt:



Um die Photoprodukte von I in größerer Menge zu erhalten, wird mit einer Quecksilberhochdrucklampe im Pyrex-Glas bestrahlt. Bei Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel entstehen hauptsächlich II und III; in Dioxan werden vorwiegend II und IV gebildet.

Um VII in ausreichender Menge herzustellen, wird das Hydrolyseprodukt V in Tetrahydrofuran/Diäthylamin bestrahlt. VIII erhält man durch saure Hydrolyse von IV.

Die Trennung der einzelnen Produkte erfolgt dünn-schichtchromatographisch und säulenchromatographisch an Kieselgel.

Die Strukturermittlung der Verbindungen II, III, IV, VII und VIII wird im Folgenden geschildert.

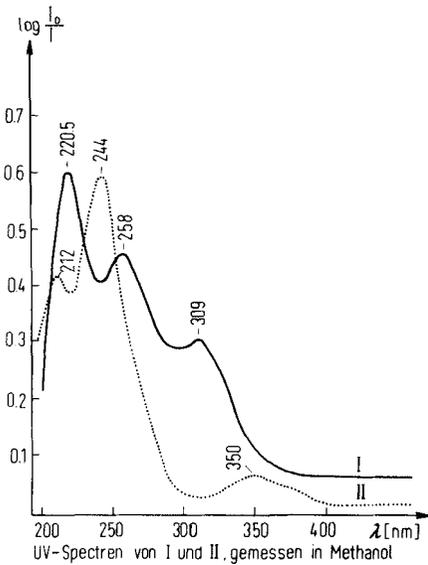
7-Amino-5-phenyl-2,3-dihydro-1 H-benzo [f]-diaz-1,4-epin-2-on (II)

II fällt nach SC in etwa 10proz. Ausbeute in Form schwach gelblicher Kristalle aus. Das zu 251 bestimmte Mol.-Gew. und die Elementaranalyse ergeben die Summenformel $C_{15}H_{13}N_3O$. Im Verhältnis zu I ist eine Erhöhung des Wasserstoffanteils und eine Erniedrigung des Sauerstoffanteils festzustellen. Im IR-Spektrum von II fehlen die für die aromatische Nitro-Gruppe typischen Absorptionen bei 1340 cm^{-1} und 1530 cm^{-1} , während im Bereich von 3200 cm^{-1} und 3550 cm^{-1} zwei zusätzliche Banden auftreten. Die vorliegenden Daten sprechen für eine ausschließliche Veränderung an der Nitro-Gruppe, die zur Amino-Gruppe reduziert worden sein sollte. Der endgültige Strukturbeweis wird durch die von Sternbach¹⁾ beschriebene Reduktion erbracht. I wird in Dimethylformamid in Gegenwart von Raney-Nickel zur entsprechenden 7-Aminoverbindung (II) reduziert. Schmp., Mischschmp. sowie die IR-Spektren ergeben die Identität von II.

Vergleicht man die UV-Spektren (Abb. 1) der Ausgangsverbindung I und der photochemisch entstandenen Verbindung II, so fällt die bemerkenswert große bathochrome Verschiebung der längerwelligen Bande auf. Bell und Childress²⁾ haben die längerwellige Bande in Diazepinen, die verhältnismäßig schwach ausgebildet ist, als C=N-Absorption gedeutet, die in Konjugation mit Aromaten steht. Der Substituent in 7-Stellung übt offensichtlich einen großen Einfluß auf die Absorption aus, so daß beim Übergang von der elektronenziehenden Nitro-Gruppe zur elektronenschiebenden Amino-Gruppe eine Vergrößerung des Chromophors resultiert, die eine bathochrome Verschiebung der längerwelligen Bande von $\lambda = 309\text{ nm}$ nach $\lambda = 350\text{ nm}$ bedingt.

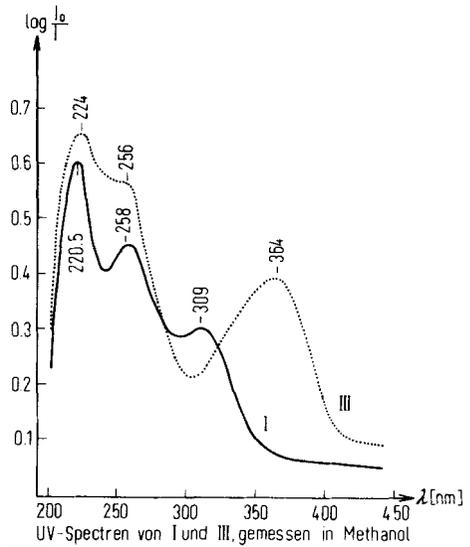
1 L.H. Sternbach, J. med. Chem. 6, 261 (1963).

2 S.C. Bell und S.Y. Childress, J. org. Chemistry 27, 1691 (1962).



Ph 2671

Abb. 1:



Ph 2672

Abb. 2:

7,7'-Azo-5,5'-diphenyl-(2,3-dihydro-1 H-benzo [f]-diaz-1,4-epin-2-on) (III)

III fällt in einer Ausbeute von etwa 25 % an. Die Substanz ist gelborange gefärbt und zeigt gegenüber der Ausgangssubstanz mit dem Schmp. von 221° Zers. ab 310°. Das UV-Spektrum weist, wie aus Abb. 2 ersichtlich, Maxima bei $\lambda = 224$ nm, $\lambda = 256$ nm und als langwelligste Absorption ein Maximum bei $\lambda = 364$ nm auf, während I bei $\lambda = 220,5$ nm, $\lambda = 258$ nm und $\lambda = 309$ nm absorbiert. Die langwelligste Absorption von III bei $\lambda = 364$ nm fordert gegenüber I und II ein größeres Konjugationssystem. Da, wie oben beschrieben, die C=N-Bande in Konjugation mit Aromaten für die langwellige Absorption verantwortlich ist, kann eine Veränderung von I nur in 7-Stellung erfolgt sein und zwar durch Bildung eines größeren Chromophors. Eine Acetylierung an der in 7-Stellung befindlichen Amino-Gruppe bewirkt z.B. durch Elektronenzug eine Verkleinerung des Chromophors und verschiebt die längerwellige Bande von II hypsochrom nach $\lambda = 327$ nm. Im IR-Spektrum von III treten die der Nitro-Gruppe zuzuordnenden Banden bei 1340 cm^{-1} und 1530 cm^{-1} nicht mehr auf. Der Bereich zwischen 3200 cm^{-1} und 3500 cm^{-1} ist bandenfrei. Das Vorhandensein der Methylenschwingungen und der „Amidbande 1“ bei 1700 cm^{-1} sowie der Banden bei 700 cm^{-1} und 740 cm^{-1} , die dem monosubstituierten Phenyling zugeordnet werden können, sprechen für den intakten Benzodiazepinring. Zusätzliche spezifische Absorption weist das IR-Spektrum nicht auf. Das Mol.-Gew., das zu 500 bestimmt wird,

und die Elementaranalyse ergeben die Summenformel $C_{30}H_{22}N_6O_2$. Die vorliegenden Daten sprechen für eine reduktive Dimerisierung von I³⁾. Das Massenspektrum³⁾ bestätigt diese Annahme. Außerdem kann III auch durch Reduktion mit Zink und Platinchlorid erhalten werden.

7,7'-Azoxy-5,5'-diphenyl-(2,3-dihydro-1 H-benzo [f]-diaz-1,4-epin-2-on (IV)

IV, das in einer Ausbeute von 11 % erhalten wird, zeigt (ähnlich wie III) einen Zers.P. um 290°. Der Rf-Wert von IV liegt mit 0,46 etwas höher als der von III mit 0,42. Das UV-Spektrum von IV zeigt gegenüber dem von III lediglich eine schwache hypsochrome Verschiebung der längerwelligen Absorptionsbande von $\lambda = 364$ nach $\lambda = 356$ nm. Im IR-Spektrum von IV ergeben sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber dem Spektrum von III. Die Struktur der zu vermutenden Azoxyverbindung wird dadurch gesichert, daß III und IV und VIII hydrolysiert, diese zu X und XI acetyliert werden und X dann durch Behandeln mit H_2O_2 /Eisessig zu XI oxidiert wird. Vgl. Formelschema Seite 894.

5,5'-Azo-2,2'-diamino-benzophenon (VII)

VII ist das Hauptprodukt der Bestrahlung von V in Tetrahydrofuran/Diäthylamin in der Quarzglasapparatur. Es fällt zu 18 % in Form goldgelber Nadeln nach SC an. Im IR-Spektrum fehlen die Banden für die NO_2 -Gruppe, während die für die Carbonyl- und Aminogruppe typischen Banden erhalten geblieben sind. In Übereinstimmung mit der Elementaranalyse und dem Mol.-Gew. ergibt sich die obengenannte Struktur. Außerdem wird sie durch die Oxidation des zugehörigen Bis-N-acetylproduktes X zur Oxazoverbindung XI abgesichert.

5,5'-Azoxy-2,2'-diamino-benzophenon (VIII)

VIII erhält man durch saure Hydrolyse von IV, wobei der Diazepinring gespalten wird oder durch Verseifung von XI, wobei das Amid zum Amin hydrolysiert wird, in jeweils sehr guter Ausbeute.

5,5'-Azo-2,2'-diacetylamino-benzophenon (X)

X wird durch Acetylierung von VII gewonnen.

5,5'-Azoxy-2,2'-diacetylamino-benzophenon (XI)

XI entsteht bei der Bestrahlung des acetylierten 2-Amino-5-nitro-benzophenons (IX) in Tetrahydrofuran/Diäthylamin mit 83proz. Ausbeute. Es ist identisch mit dem aus der Azoverbindung X durch Einwirkung von Wasserstoffperoxid und Essigsäure erhaltenen Azoxyprodukt.

Dem Fond der Chemischen Industrie danken wir für eine Sachbeihilfe.

3 H.J. Roth und M. Adomeit, Tetrahedron Letters (London) 1969, 3201.

Beschreibung der Versuche

Bestrahlungsapparatur

Apparatur aus Pyrexglas. Bestrahlung mit einem Hg-Hochdruckbrenner vom Typ HPK der Firma Philips mit einer Leistung von 125 W. Während der Bestrahlung wurde die Lösung durch einen Magnetrührer gerührt und mit gereinigtem Stickstoff begast.

Zur Herstellung der DC diente als stationäre Phase Kieselgel PF₂₅₄ (Merck). Wenn nichts anderes angegeben, wurde als mobile Phase ein Gemisch aus Benzol/Methanol im Verhältnis 4 : 1 verwendet.

Die SC wurden an Kieselgel 0,05–0,2 mm (Merck) vorgenommen. Als Elutionsmittel diente ein Benzol/Methanol-Gemisch im Verhältnis 4 : 1.

7-Nitro-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzo[f]-diaz-1,4-epin-2-on (I)*

Kristalline, gelbliche Substanz, gut löslich in Äthanol und Aceton, löslich in Äther und Benzol, praktisch unlöslich in Petroläther und Wasser. Schmp. 224–226° (Äthanol). Rf-Wert 0,47.

Bestrahlung von I in THF

2 g I werden in 200 ml THF, das zur Befreiung von Butyrolacton über eine Vigreux-Kolonne destilliert wurde, gelöst und in einer Pyrex-Apparatur 15 Std. unter Stickstoffbegasung bestrahlt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer verbleibt ein rotbraunes Öl, das so aufgearbeitet wird.

7-Amino-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[f]-diaz-1,4-epin-2-on (II)

- a) Aus dem *Bestrahlungsansatz* von I nach Eindampfen des Elutionsmittels. Ausbeute 10 %. Schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 76° (Äthanol).
- b) *Authentische Vergleichssubstanz*: 0,500 g I werden in 50 ml DMF in Gegenwart von 1 g Raneynickel bei 20° unter Normaldruck hydriert. Nach 3 Std. ist die ber. Menge H₂ aufgenommen und die Reaktion kommt zum Stillstand. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird i.Vak. vom Lösungsmittel befreit und der verbleibende Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schwach gelbliche Kristalle, gut löslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, praktisch unlöslich in Petroläther und Wasser. Schmp. 76° (Äthanol). Rf-Wert: 0,37.

C₁₅H₁₃N₃O (251,3)

Ber.: C 71,7 H 5,21 N 16,72

Gef.: C 71,3 H 5,30 N 16,66

Die nach a) und b) erhaltenen Substanzen sind in allen Eigenschaften identisch.

7,7'-Azo-5,5-diphenyl-(2,3-dihydro-1H-benzo[f]-diaz-1,4-epin-2-on (III)

- a) Aus dem *Bestrahlungsansatz* von I. Ausbeute 25 %. Orange gelbe Nadeln, die ab 310° (Zers.) schmelzen.
- b) 2 g I werden in 75 ml Äthanol gelöst und mit 10 ml konz. Ammoniak sowie 1 ml Platinchloridlösung versetzt. Nach Zusatz von 5 g pulv. Zink wird 10 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren vom ungelösten Rückstand und Einengen der Reaktionslösung i.Vak. wird III erhalten. Ausbeute 12 %. Schwer löslich in heißem Pyridin und THF, in der Kälte in

*) Die Substanz trägt die internationale Kurzbezeichnung Nitrazepam und wird als Magadan® gehandelt. Der Firma Hoffmann-La Roche, Grenzach, danken wir für die freundliche Überlassung.

allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich. Schmp.: ab 310° (Zers.) (Pyridin/Petroläther). Rf-Wert: 0,42.

$C_{30}H_{22}N_6O_6$ (498,6)

Ber.: C 72,27 H 4,44 N 16,85

Gef.: C 72,55 H 4,53 N 16,54

Die nach a) und b) erhaltenen Substanzen sind in allen Eigenschaften identisch.

7,7'-Azoxy-5,5'-diphenyl-(2,3-dihydro-1H-benzo[f]-diaz-1,4-epin-2-on (IV)

2 g I werden in 200 ml Dioxan 12 Std. wie voranstehend beschrieben bestrahlt. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene, braunrote Öl wird so aufgearbeitet. Man erhält ein gelbes Kristallpulver, das aus Methanol/Wasser umkristallisiert wird. Ausbeute 11 %. Sehr gut löslich in den niederen Alkoholen und Aceton, schwer löslich in Chloroform, praktisch unlöslich in Benzol und Petroläther. Schmp.: ab 290° (Zers.) (Methanol/Wasser). Rf-Wert 0,46.

$C_{30}H_{22}N_6O_3$ (514,4)

Ber.: C 70,0 H 4,32

Gef.: C 70,1 H 4,15

2-Amino-5-nitro-benzophenon (V)

Durch saure Hydrolyse von I oder nach⁴⁾.

5,5'-Azo-2,2'-diamino-benzophenon (VII)

a) Durch salzsaure Hydrolyse von III.

1 g III wird in 15 ml 18proz. Salzsäure suspendiert und 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit Wasser auf das doppelte Vol. und extrahiert wiederholt mit Methylenchlorid. Die vereinigten Auszüge werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Elutionsmittels bleibt VII zurück, das aus n-Butanol umkristallisiert wird. Ausbeute 85 %.

Die nach der Hydrolyse und Extraktion von VII verbleibende salzsaure Phase wird mit Aktivkohle gekocht und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene weißliche Rückstand wird an einem schwach basischen Ionenaustauscher (Merck) zerlegt. Nach dem Abdampfen des Wassers erhält man nach dem Umkristallisieren aus Äthanol in 60proz. Ausbeute Glykokoll. Schmp.: 225–230°.

b) Durch Bestrahlen von V.

2 g V werden in 200 ml THF unter Zusatz von 50 ml DÄÄ 30 Std. in Quarzglas bestrahlt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird das verbleibende braunrote Öl so aufgearbeitet. Beim Abdampfen des Elutionsmittels wird VII kristallin erhalten. Ausbeute 18 %. Goldgelbe, feine Nadelchen, gut löslich in Chloroform und Aceton, weniger gut in den niederen Alkoholen, praktisch unlöslich in Petroläther. Schmp.: ab 275° (Zers.) (n-Butanol). Rf-Wert: 0,58.

$C_{26}H_{20}N_4O_2$ (420,5)

Ber.: C 74,20 H 4,79 N 13,3

Gef.: C 74,17 H 5,2 N 12,55

Die nach a) und b) erhaltenen Substanzen sind in allen Eigenschaften identisch.

5,5'-Azoxy-2,2'-diamino-benzophenon (VIII)

a) Durch salzsaure Hydrolyse von IV.

100 mg IV werden analog VII, Methode a) hydrolysiert, wobei aus der salzsauren Lösung mit

4 C. M. Atkinson, J. C. E. Simpson und A. Taylor, J. chem. Soc. (London) 1954, 165.

Chloroform VIII extrahiert wird, während in der wäßrigen Phase Glykokoll zurückbleibt. Ausbeute 87 %.

b) Durch salzsaure Hydrolyse von XI.

100 mg XI werden in 100 ml Äthanol heiß gelöst und nach Zusatz von 25 ml 38proz. Salzsäure 2 Std. am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingedampft und mit 0,5 n NaOH aufgenommen und mit Methylchlorid wiederholt eluiert. Das über Natriumsulfat getrocknete Eluat wird i. Vak. abgedampft und der verbleibende Rückstand aus n-Butanol umkristallisiert. Ausbeute 92 %. Rotviolette, glänzende Kristallbrocken, gut löslich in Chloroform und Aceton, löslich in heißem Äther und Methanol, praktisch unlöslich in Petroläther. Schmp. 256–258° (nach Sintern, n-Butanol). Rf-Wert: 0,53.

$C_{26}H_{20}N_4O_3$	(436,5)	Ber.: C 71,6	H 4,62	N 12,97
		Gef.: C 71,82	H 5,10	N 12,74

Die nach a) und b) erhaltenen Substanzen sind in allen Eigenschaften identisch.

2-Acetylamino-5-nitro-benzophenon (IX)

1 g V wird in 20 ml Acetanhydrid gelöst und im Wasserbad 1 Std. auf 60–70° erwärmt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches scheidet sich IX nach Zugabe von 20 ml Wasser kristallin ab. Ausbeute 95 %. Gelbliche Kristalle, gut löslich in Chloroform und Aceton, schwer löslich in kaltem Methanol, praktisch unlöslich in Petroläther. Schmp.: 161° (Äthanol). Rf-Wert: 0,64.

$C_{15}H_{20}N_2O_4$	(284,3)	Ber.: C 63,4	H 4,25	N 9,85
		Gef.: C 64,2	H 4,36	N 9,58

5,5'-Azo-2,2'-diacetylamino-benzophenon (X)

100 mg VII werden in 10 ml Acetanhydrid gelöst und 15 Min. am Rückfluß erhitzt. Nach Zusatz von 10 ml Wasser wird mit Chloroform wiederholt extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Elutionsmittels wird aus Eisessig umkristallisiert. Orangefelbe Kristallprismen, gut löslich in Chloroform, löslich in heißem Methanol und Aceton, praktisch unlöslich in Äther und Petroläther. Schmp.: 243–246° (nach Sintern, Eisessig). Rf-Wert: 0,60.

$C_{30}H_{24}N_4O_4$	(504,5)	Ber.: C 71,42	H 4,79	N 11,11
		Gef.: C 71,1	H 4,77	N 10,39

5,5'-Azoxy-2,2'-diacetylamino-benzophenon (XI)

a) Durch Bestrahlen von IX.

1 g IX wird in 200 ml THF unter Zusatz von 50 ml DÄA 2 Std. bestrahlt. Nach Abdampfen des Lösungsmittel und Zusatz von wenig Methanol zum zurückbleibenden braunroten Öl tritt Kristallisation ein. Ausbeute 83 %. Feine gelbe Kristallnadeln vom Schmp. 125°.

b) Durch Oxidation von X.

80 mg X werden in 5 ml Eisessig gelöst, mit 2 ml konz. H_2O_2 versetzt und 30 Min. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und Zugabe des gleichen Vol. Wasser wird wiederholt mit Methylchlorid eluiert. Man trocknet die vereinigten Auszüge über Natriumsulfat und engt i. Vak. ein. Gelbe Kristallnadeln, gut löslich in Aceton und Chloroform, löslich in den niederen Alkoholen, praktisch unlöslich in Äther und Petroläther. Schmp.: 225° (Äthanol). Rf-Wert: 0,63.

$C_{30}H_{24}N_4O_5$	(520,5)	Ber.: C 69,22	H 4,65	N 10,85
		Gef.: C 69,2	H 4,85	N 11,07

Die nach a) und nach b) erhaltenen Substanzen sind in allen Eigenschaften identisch.