

H. Oelschläger und H. Hoffmann

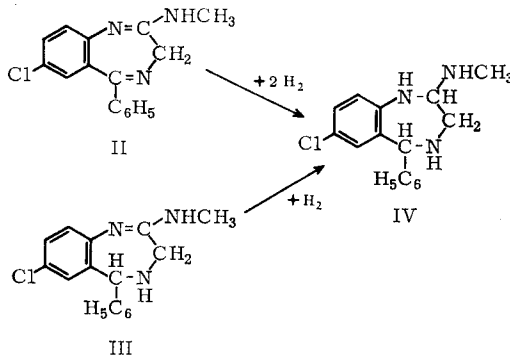
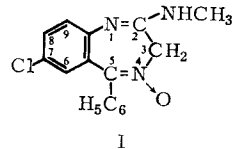
Ringverengung bei der elektrochemischen Reduktion eines 1,4-Benzodiazepin-Derivates

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main

(Eingegangen am 4. Februar 1967)

7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-4,5-dihydro-1,4-benzodiazepin spaltet bei der elektrochemischen Reduktion an großflächigen Hg-Elektroden Methylamin ab und stabilisiert sich unter Ringverengung und Ausbildung einer Methylgruppe zum 2-Methyl-4-phenyl-6-chlor-3,4-dihydro-chinazolin.

Vor kurzem gelang uns die Klärung des polarographischen Reduktionsmechanismus des Chlordiazepoxids (CDO, I)¹⁾. Es konnte sichergestellt werden, daß der Verbrauch von 3×2 Elektronen auf 1. die Reduktion der Aminoxidgruppe, 2. die Reduktion der Azomethingruppe (4, 5) und 3. die Reduktion der Azomethingruppe (1, 2) zurückzuführen ist. Der Beweis basierte unter anderem darauf, daß die bei den ersten 2 polarographischen Stufen entstehenden Zwischenprodukte II und III synthetisiert und hinsichtlich ihres polarographischen Verhaltens geprüft wurden. Während II und III durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel bzw. PtO₂ leicht zugänglich waren, stieß dagegen die Hydrierung der konjugierten N=C-Doppelbindung (1, 2) in III bzw. die der beiden N=C-Doppelbindungen in II auf Schwierigkeiten.



¹⁾ H. Oelschläger, J. Volke, H. Hoffmann und E. Kurek, Arch. Pharmaz. 300, 250 (1967).

In Eisessig/Schwefelsäure bei 20° mit PtO_2 als Katalysator unter geringem Überdruck wurde nur träge H_2 verbraucht (50% in 24 Std.), vermutlich infolge Hydrierung des halogenfreien Ringes, denn Cl-Eliminierung trat lediglich zu etwa 1% ein. Bei dem Versuch der Hydrierung von II zu IV wurde rasch 1 Mol H_2 aufgenommen, dann verlangsamte sich der H_2 -Verbrauch merklich und kam nach einer Gesamtaufnahme von etwa 1,3 Mol praktisch zum Stillstand. Als Reaktionsprodukte erhielt man etwa 70% d. Th. III und gefärbte Verunreinigungen. Das Cl-Atom wurde zu etwa 1% hydrogenolysiert. Dieselbe Hydrierung in der stark aktivierenden Trifluoressigsäure führte zu einem ähnlichen Ergebnis. Die negativen Hydrierungsbefunde überraschen grundsätzlich wegen der Cycloamidinstruktur nicht, denn Amidine lassen sich nur schwer hydrieren. Häufig tritt Totalzerfall des Moleküls ein, wie er bei der Hydrierung des $\text{N,N}'$ -Di-m-tolylbenzamidins beobachtet worden ist²⁾.

Die Mißerfolge bei der Hydrierung regten uns an, IV durch präparative Elektrolyse von III beim Halbstufenpotential zu gewinnen. Diese Reduktion wurde bei konstantem Potential unter N_2 in einem sauren Puffer einmal durchgeführt an einer großflächigen, gerührten Quecksilberkathode und einer getrennten Platinanode und andererseits an der sich stets erneuernden Oberfläche einer Tropfelektrode, die aus Hg bestand, das aus einer Glassinterplatte (G 3) kontinuierlich austropfte. Als Anode diente im zweiten Fall eine durch ein Diaphragma getrennte großflächige Kalomelelektrode.

Nach beiden Verfahren resultierte in sehr guter Ausbeute (80% d. Th.) ein rasch kristallisierendes farbloses Produkt von schwach basischer Reaktion (Schmp. 211 bis 212°), das in verdünnten Säuren löslich war. Das UV-Spektrum (Abb. 1) dieser

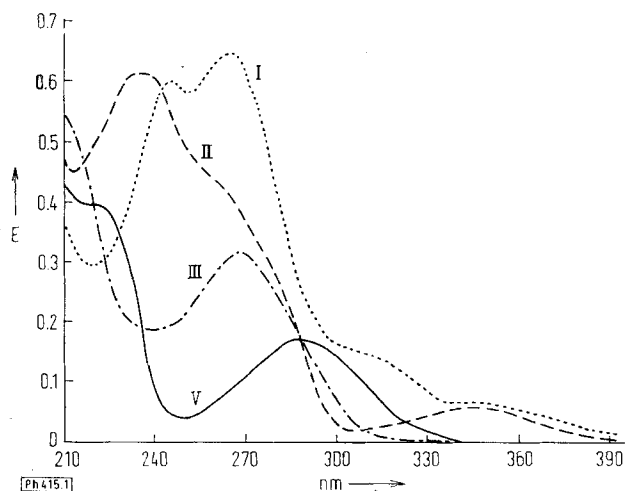


Abb. 1. UV-Spektren von CDO (I), II, III und des Elektrolyseproduktes V in Methanol, 2×10^{-5} m, d = 1 cm I; . . . ; II: - - - ; III: - · - · - ; V: —

²⁾ G. Kubiczek, Mh. Chem. 74, 100 (1943).

Verbindung V (λ_{\max} 287 nm, $\epsilon = 8400$; λ_{\max} 220 nm, $\epsilon = 19600$), unterschied sich wesentlich von dem des Ausgangsmaterials III (λ_{\max} 268 nm, $\epsilon = 15800$).

Im IR-Spektrum war eine starke NH-Bande bei 3200 cm^{-1} auffällig. Aus der Verbreiterung der Bande konnte auf eine starke Assoziation geschlossen werden. In CHCl_3 trat lediglich eine scharfe Bande bei 3435 cm^{-1} auf.

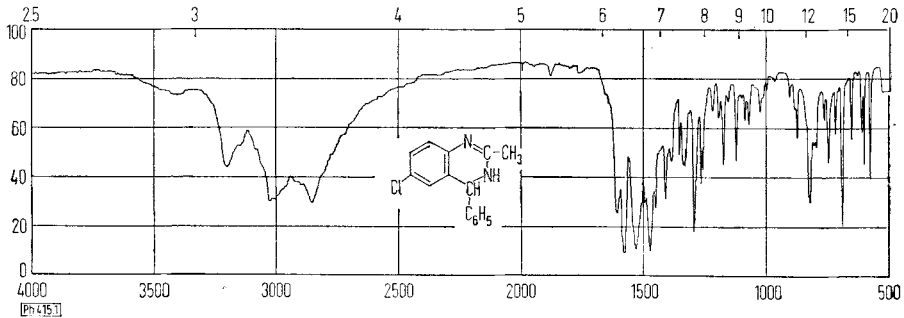


Abb. 2. IR-Spektrum von V (KBr)

Die Elementaranalyse ergab überraschend die Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ und nicht die für IV erwartete $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$. Es tauchte daher die Vermutung auf, daß bei der mehrere Stunden währenden Reduktion Methylamin abgespalten worden war. Dieses konnte als 2,4-Dinitrophenyl-derivat nachgewiesen werden, das mit einem Vergleichspräparat identisch war (Mischschmp. und IR-Spektrum).

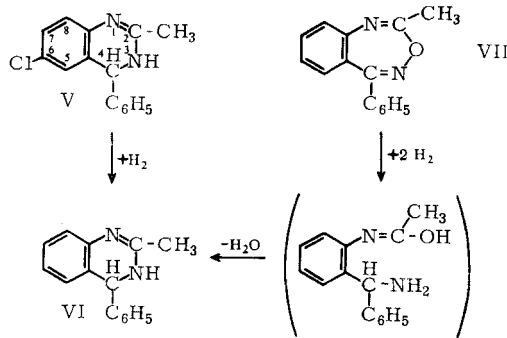
Einen Hinweis auf die mögliche Struktur des Reduktionsproduktes gab das NMR-Spektrum, das ein Singulett (entspr. 3 H) bei 2,05 ppm, eine breite Absorptionsbande (entspr. 1 H) bei etwa 4,9 ppm, ein Singulett (entspr. 1 H) bei 5,65 ppm und die den 8 Aromatenprotonen entsprechenden Signale zwischen 7,7 und 7,4 ppm zeigte.

Aus der Summenformel und der durch das NMR-Spektrum ermittelten Verteilung der Wasserstoffatome (CH_3 , NH, 1 C-H, 8 arom. C-H) kam für V sowohl die Struktur eines mit einer Methylamino-Gruppe substituierten Indolenins als auch die eines Methyl-phenyl-dihydro-chinazolins in Frage. Gegen die Indolenin-Struktur sprach die Stabilität gegenüber Säuren und die polarographische Inaktivität, denn die Doppelbindung im Pyrrolteil der Indolenine wird an der Tropfenelektrode reduziert³). Die zweite Struktur war wegen der Ähnlichkeit der UV-Spektren des 3,4-Dihydro-chinazolins⁴) und V wahrscheinlicher. Die endgültige Identifizierung als 3,4-Dihydro-chinazolin (V) gelang dadurch, daß mit Pd-Kohle das 6-ständige Halogen herausreduziert wurde. Die erhaltene Verbindung war

³) F. Ender, E. Moisar, K. Schäfer und H.-J. Teuber, Z. Elektrochem. 63, 349 (1959).

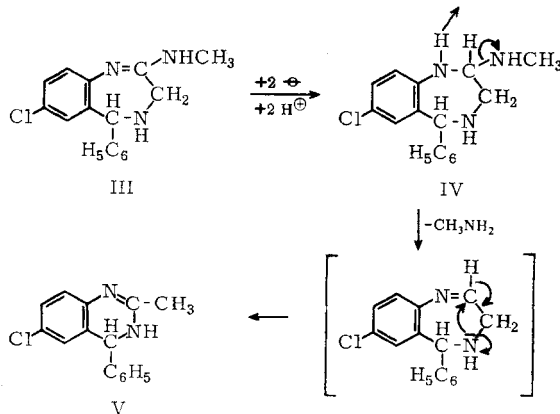
⁴) R. C. Elderfield und Mitarb., J. org. Chemistry 12, 405 (1947).

identisch mit dem bereits beschriebenen Chinazolin VI⁵⁾. Die Autoren hatten VI durch katalytische Hydrierung des Heptoxidiazins VII erhalten.



Die IR-Spektren der auf beiden Wegen erhaltenen Verbindungen waren deckungsgleich, Schmelz- und Mischschmelzpunkt lagen bei 168°⁵⁾. In Übereinstimmung mit der Struktur eines 3,4-Dihydrochinazolins stand der Befund, daß die Substanz mit Natriumhexacyanoferrat(III) in alkalischer Lösung zum bekannten Chinazolin-derivat aromatisiert werden konnte und bei der energischen Hydrierung mit PtO₂ in Eisessig ein weiteres Mol H₂ unter Bildung des 1,2,3,4-Tetrahydrochinazolins verbrauchte. Die dc Untersuchung des Hydrierungsansatzes ergab 2 Flecke, den Diastereomeren auf Grund der Asymmetriezentren in 2 und 4 entsprechend.

Für die neuartige Ringverengung bei der elektrochemischen Reduktion eines 1,4-Benzodiazepins stellen wir folgenden Mechanismus zur Diskussion:



⁵⁾ W. Ried und P. Stahlhofen, Chem. Ber. 87, 1814 (1954). Wir danken Herrn Prof. Dr. W. Ried herzlich für die Überlassung einer Probe VI.

⁶⁾ Chem. Reviews 35, 414 (1944).

Das bei der Reduktion entstehende Tetrahydroderivat IV ist instabil und spaltet durch β -Eliminierung Methylamin ab. Aminabspaltungen sind bei präparativen Elektrolysen von Amidinen schon beobachtet worden⁶⁾. Das dadurch stärker elektrophil gewordene C-2 wird vom N-4 angegriffen und das Siebenringsystem stabilisiert sich unter Gewinn von Mesomerieenergie zum Dihydro-chinazolin, wobei unter Wanderung eines Hydridions aus C-3 eine Methylgruppe wird.

Beschreibung der Versuche

1. Elektrochemische Reduktion des 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-4,5-dihydro-1,4-benzodiazepins (III)

567 mg (2×10^{-3} Mol) III wurden in 45 ml 90proz. Methanol gelöst und der Lösung 3 g Essigsäure und 6,8 g Natriumacetat $\cdot 3H_2O$ zugesetzt. In dieser Lösung wurde $E_{1/2}$ von III durch Aufnahme seiner Stromspannungskurve mit dem auch für die Reduktion verwendeten Polarographen (Modell 462 der Firma *Amel*, *Apparecchiature di Misura Elettroniche*, Milano) zu $-1,45$ V bestimmt. Als Kathode diente eine Quecksilbertropf-elektrode, als Anode eine Platinspirale, die durch ein Sinterglasdiaphragma vom Kathodenraum getrennt war. Zur stromlosen Bestimmung und zur Steuerung des Kathodenpotentials wurde eine gesättigte Kalomelektrode benutzt. Bei der präparativen Reduktion, die in N_2 -Atmosphäre erfolgte, arbeiteten wir dagegen mit einer gerührten Quecksilber-elektrode (etwa 12 cm²). Der Verlauf der Reduktion wurde durch den Elektrolysenstrom (Anfangswert 40 mA) und in Abständen genommene Polarogramme kontrolliert. Nach 3—4 Std. war III quantitativ reduziert. Wegen der Lichtempfindlichkeit von III benutzten wir vor Lichtzutritt geschützte Gefäße.

Zur Aufarbeitung wurde das Methanol abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Natronlauge auf pH 10 eingestellt. Die abgeschiedene Base saugte man ab und kristallisierte aus verd. Methanol um: farblose Kristalle, Schmp. $211-212^\circ$, Ausbeute 80% d. Th.

$C_{15}H_{13}ClN_2$ (256,7)	Ber.: C 70,2	H 5,1	Cl 13,8	N 10,9
	Gef.: C 70,1	H 5,0	Cl 14,1	N 10,9

Zum Nachweis des abgespaltenen Methylamins wurde das Filtrat mit überschüssiger Natronlauge versetzt und der größere Teil desselben i. Vak. in eine Vorlage von 15 ml 2 n HCl destilliert. Die Lösung wurde bis zur Trockne eingedampft und mit 2,4-Dinitrofluorbenzol in Aceton und $NaHCO_3$ versetzt. Aus der Lösung kristallisierten allmählich gelbe Nadeln von N-Methyl-2,4-dinitroanilin, die nach dem Umkristallisieren aus verd. Aceton zwischen $177-178^\circ$ (Lit.⁷⁾: 178°) schmolzen.

2. Hydrierung von V zu VI

50 mg (0,195 mMol) 2-Methyl-4-phenyl-6-chlor-3,4-dihydrochinazolin (V) wurden in 10 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 500 mg Pd/C (10proz.) unter Normaldruck bei 20° hydriert (Mikrohydriergerät nach *Grewe*, Typ 2). Nach Verbrauch von 0,195 mMol H_2 in 15 Min. kam die Hydrierung zum Stillstand. Man filtrierte vom Katalysator ab, verjagte das Methanol und versetzte den Rückstand mit verd. Ammoniak. Die ausgefallene Base wurde ausgeäthert und umkristallisiert: farblose Kristalle, Schmp. 168° (entsp. Lit.⁵⁾ aus verd. Methanol, Ausbeute 58% d. Th.

⁷⁾ H. *Leymann*, Ber. dtsch. chem. Ges. 15, 1233 (1882).

3. Hydrierung von VI zum Tetrahydro-derivat

20 mg (0,09 mMol) VI wurden in 10 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 20 mg PtO₂ unter Normaldruck bei 20° hydriert. In 80 Min. wurden 0,09 mMol H₂ aufgenommen. Nach analoger Aufarbeitung resultierte beim Verjagen des Äthers eine amorphe Substanz, deren DC [basisches Aluminiumoxid (Woelm)/Aceton] 2 Flecke (Rf 0,30 und 0,57) ergab. Das mitgelaufene VI zeigte einen Rf-Wert von 0,45. Alle 3 Substanzen färbten sich mit Dragendorffs Reagens braun-rot.

4. Aromatisierung von VI

97 mg (0,44 mMol) VI wurden in 1 ml Dioxan gelöst und mit einer Lösung von 0,3 g Natriumhexacyanoferrat(III) in 4,5 ml 7,5proz. Kalilauge versetzt. Die Suspension wurde 16 Std. bei etwa 50° gerührt, nach dem Abkühlen auf 20° erfolgte ein Zusatz von 5 ml 33proz. KOH, worauf mit Äther extrahiert wurde. Es resultierten 87 mg eines prakt. farblosen Öls, das langsam kristallisierte. Die aus Petroläther umkristallisierte Substanz schmolz bei 48—49° (Lit.⁸): 47—48°.

⁸) A. Bischler und D. Barad, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 3080 (1892).

Anschrift: Prof. Dr. H. Oelschläger, 6 Frankfurt a. M., Georg-Voigt-Str. 14.

[Ph 415]

B. Unterhalt

Synthese von 4-Pyrazolon-N,N'-dioxiden

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 24. Februar 1967)

Mehrere ungesättigte Ketoxime wurden mit Salpetersäure bzw. salpetriger Säure umgesetzt. Die Struktur der entstandenen Verbindungen konnte mit Hilfe von Spektren geklärt werden.

α,β -Ungesättigte Ketoxime¹⁾ wie I—IV lassen sich mit verd. Salpetersäure in Gegenwart katalytischer Mengen von Natriumnitrit in die Ketone VI—IX überführen. C. Harries und H. Tietz²⁾ schrieben VI und VII die Struktur VIa bzw. VIIa zu. Die Ketone haben in Äthanol bzw. in Methanol 3 UV-Maxima bei 420, 304 und 256 nm, die sich in Cyclohexan nach 424, 305 und 256,5 nm verschieben, wie für VI gemessen wurde. Diese schwache negative Solvatochromie steht mit ihrer polaren Struktur in Einklang. Im NMR-Spektrum findet man für VI ein Singulett bei 1,9 ppm (3 H) und zwei Multipletts, deren Schwerpunkte bei 7,3 ppm (3 H) und 8,1 ppm (2 H) liegen (Lösungsmittel Deuteriochloroform, Tetramethylsilan als innerer Standard). Das Singulett ist den Methylprotonen, die beiden anderen Signale

¹⁾ Verwendet wurden die Oxim-Gemische aus α - und β -Form.

²⁾ Liebigs Ann. Chem. 330, 241 (1904).