

Heterocyclische Verbindungen, II¹⁾

Spektroskopische Konstitutions- und Konformationsbestimmung am 5-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin

András Neszmélyi^{*)}, Eszter Gács-Baitz^{*)}, Gyula Horváth, Tibor Láng und Jenő Körösi^{*}

Institut für Arzneimittelforschung Budapest,
H-1325 Budapest, Postfach 82, Ungarn

Eingegangen am 24. Mai 1974

Auf Grund einer eingehenden NMR- und massenspektroskopischen Studie wird der Struktur-
beweis für die Titelverbindung **1**¹⁾ erbracht. In **1** läßt sich das Enamin-(3H-2,3-Benzodiazepin)-
Tautomere **2** selbst bei erhöhter Temperatur nicht nachweisen. Es existieren nur Konformere
mit Wannenform **1a** \rightleftharpoons **1b**, von denen **1a** die energieärmere ist; $\Delta G^0 \approx 1$ kcal/mol.

Heterocyclic Compounds, II¹⁾

100-MHz-¹H N.M.R., PFT-¹³C N.M.R., and Mass-spectroscopic Studies of 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine

The structure and fine structure of the title compound **1**¹⁾ was elucidated by means of detailed
n. m. r. and mass-spectroscopic studies. No enamine-(3H-2,3-benzodiazepine-) tautomer **2**
can be detected, even at higher temperature, and the molecule has only two (boat-) conform-
ations: **1a** \rightleftharpoons **1b**, of which **1a** represents the lower-energy conformer; $\Delta G^0 \approx 1$ kcal/mole.

Wie in unserer ersten Mitteilung¹⁾ dargelegt, nahmen wir für die Verbindung der
Zusammensetzung C₂₂H₂₆N₂O₄ die Struktur **1** oder **3** an. Im Falle von **1** konnte unter
Annahme der Imin-Enamin-Tautomerie auch **2** in Betracht gezogen werden, und im
Falle von **3** mußte auch die für Azomethinimine charakteristische stabilere Dimeren-
Form²⁻⁷⁾ besprochen werden, hier also das Hexahydrotetrazin **4**.

Das IR-Spektrum¹⁾ der Verbindung enthält keine NH-Bande, daher konnten **2** und
4 mit Sicherheit, **3** aber, in Ermangelung einer Analogie, noch nicht gewiß ausge-
schlossen werden. Aus dem ¹H-NMR-Spektrum kann man die wahrscheinlichste
Struktur **1** ableiten; da jedoch auch andere Strukturen mit gleicher Protonen-Zuor-
dnung aufgeschrieben werden können, war zum endgültigen Strukturbeweis auch die
massen- und ¹³C-resonanzspektroskopische Untersuchung notwendig.

^{*)} Zentralforschungsinstitut für Chemie der UAdW, Budapest.

1) I. Mitteil.: J. Körösi und T. Láng, Chem. Ber. 107, 3883 (1974), vorstehend.

2) E. Schmitz, Chem. Ber. 91, 1495 (1958).

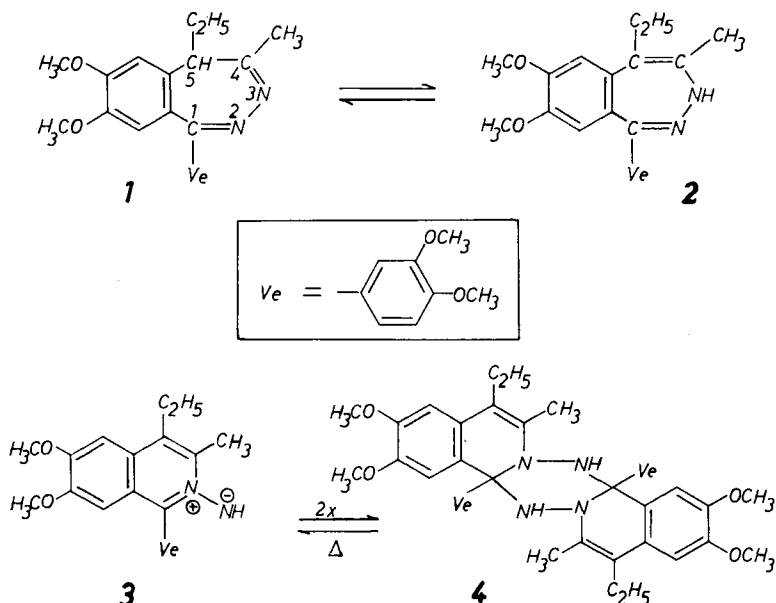
3) R. Huisgen, R. Grashey, P. Laur und H. Leitermann, Angew. Chem. 72, 416 (1960).

4) R. Huisgen, R. Grashey und R. Krischke, Tetrahedron Lett. 1962, 387.

5) R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 604 (1963); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 2, 565 (1963).

6) R. Huisgen, E. Aufderhaar und G. Wallbillich, Chem. Ber. 98, 1476 (1965).

7) R. Grashey, R. Huisgen und K. K. Sun, J. Org. Chem. 30, 74 (1965).



Massenspektroskopische Untersuchung

Gefundene Masse: 382.1898

Für $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ berechnet⁸⁾: 382.1892

$\Delta = 1.6 \text{ ppm}$

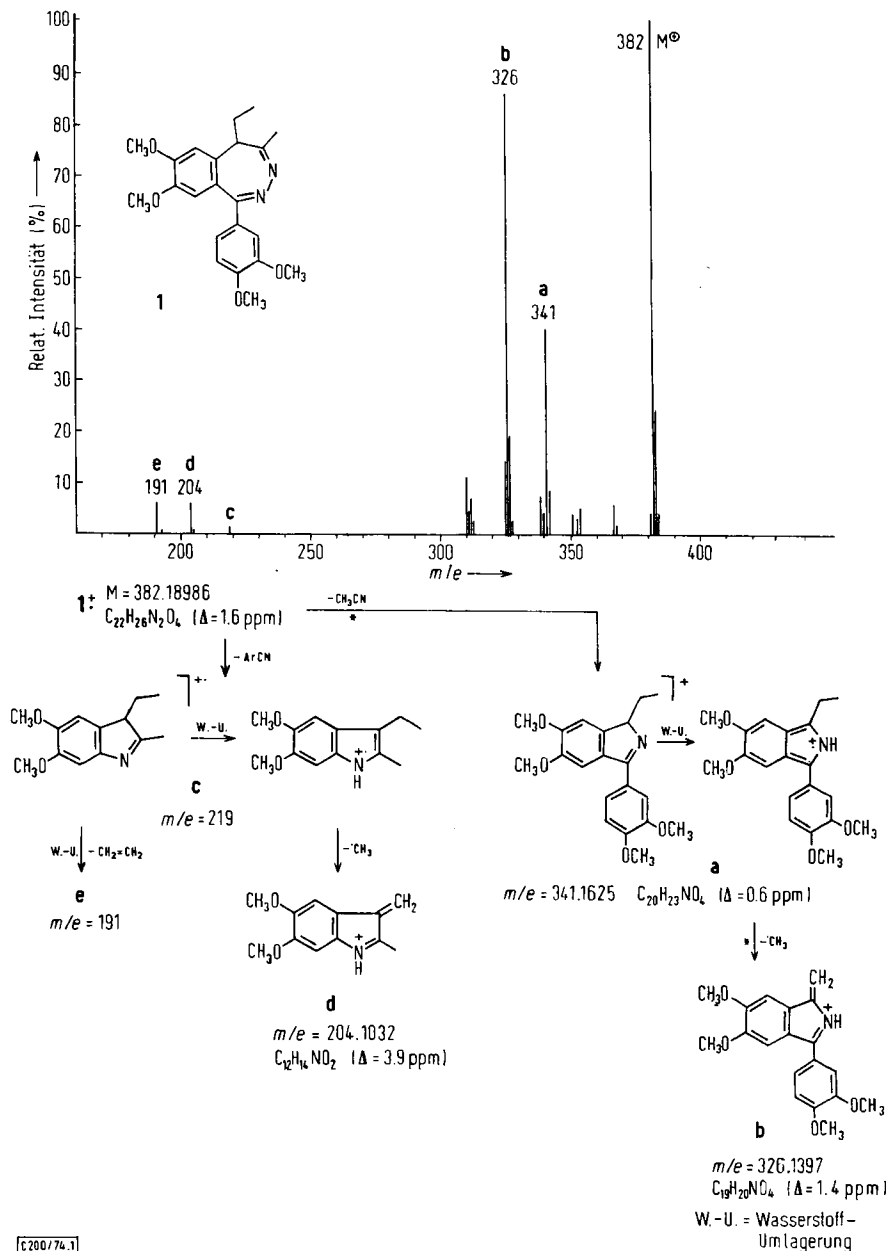
Das Massenspektrum der Verbindung (Abb. 1) zeigt nur wenige Ionen, die eine relative Intensität von 10 Prozent überschreiten. Dieses Verhalten steht in Einklang mit dem aromatischen Charakter der Verbindung. Die Bildung der prominenten Bruchstück-Ionen kann durch den im Schema abgebildeten Fragmentierungsmechanismus interpretiert werden. Die genauen Massen der meisten Ionen wurden durch Hochauflösung bestimmt.

Die Hauptspaltreaktion von **1** besteht in einer Kontraktion des heterocyclischen Ringes durch Eliminierung von Acetonitril (Ion **a**) und in der nachfolgenden Abspaltung eines Methyl-Radikals (Ion **b**). Beide Schritte werden vom Auftreten der entsprechenden metastabilen Ionen begleitet. Über ein ähnliches massenspektrometrisches Anfangsverhalten (Abspaltung von Benzonnitril) wurde bei aryl-substituierten 4H-1,2-Diazepinen berichtet⁹⁾. Die Entstehung des Ions **b** kann am besten als die Abspaltung des Methyl-Radikals aus der Äthyl-Gruppe formuliert werden, da dieselbe Spaltung auch in ähnlichen Verbindungen, die keine Methoxy-Gruppen besitzen, stattfindet. Ein analoges Fragmentierungsverhalten ist bei alkylsubstituierten Indolderivaten bekannt¹⁰⁾.

⁸⁾ J. H. Beynon und A. E. Williams, *Mass and Abundance Tables for Use in Mass Spectrometry*, Elsevier Publ. Co., Amsterdam 1963.

⁹⁾ O. Buchardt, Chr. L. Pedersen, U. Svanholm, A. M. Duffield und A. T. Balaban, *Acta Chem. Scand.* **23**, 3125 (1969).

¹⁰⁾ J. H. Beynon, *Mass Spectrometry and its Application to Organic Chemistry*, S. 397–403; Elsevier Publ. Co., Amsterdam 1960; G. Spiteller in A. Katritzky (Ed.), *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Bd. III, S. 245, Academic Press, New York, London 1971.

Abb. 1. Massenspektrum und Fragmentierungsverhalten von **1**

Die Eliminierung von 3,4-Dimethoxybenzonitril aus dem Molekül-Ion findet in viel geringerem Maße statt. Das gebildete Ion **c** liefert dann entweder durch Abspaltung eines Methyl-Radikals das Ion **d** oder durch die von einer Wasserstoff-Umlagerung begleitete Eliminierung von Äthylen das Ion **e**.

Zuordnung der $^1\text{H-NMR}$ -Signale

In den Spektren beobachtet man das Auftreten von zwei Konformeren (s. Abb. 2). Tab. 1 enthält die Zuordnung und spektroskopischen Parameter des überwiegenden Konformeren, welche sich nur mit der Struktur **1** in Einklang bringen lassen.

Die aromatische Liniengruppe kann in das Multiplett eines AMX-Systems und in zwei Singulets zerlegt werden. Das bei $\delta = 2.13$ ppm erscheinende Quintett zeigt die Kopplungskonstanten $J_{ac} \approx J_{cd} \approx 7.45$ Hz.

In Abb. 2 sind mit denselben Multiplizitäten, jedoch mit verschiedenen chemischen Verschiebungen auch die Liniengruppen des Minderheitskonformeren ersichtlich, deren Zuordnung die Tab. 2 enthält. Im Protonenresonanz-Spektrum findet man zu jedem Signal ein entsprechendes Signal des Minderheitskonformeren mit Ausnahme der (f)-Protonen der CH_3O -Gruppen bei $\delta = 3.90$ und 3.91 und des (h)-Kernprotons bei $\delta = 6.89$ ppm.

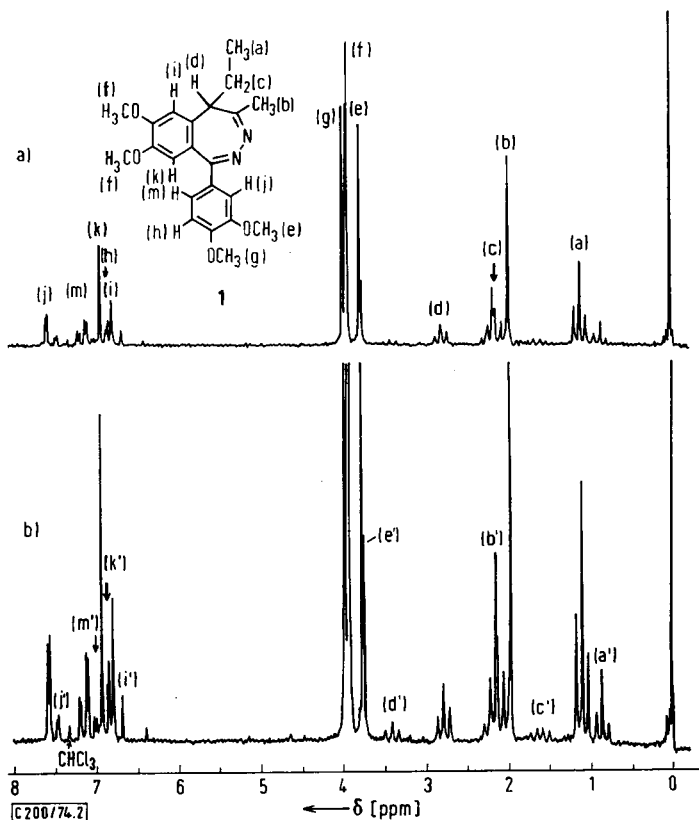


Abb. 2. 100-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **1** in CDCl_3 bei 75°C ; innerer Standard Tetramethylsilan

- a) Normale Aufnahme (die bezeichneten Signale gehören zum Mehrheitskonformerem)
 b) Aufnahme mit größerer Verstärkung (die bezeichneten Signale gehören zum Minderheitskonformerem)

Das Protonenresonanz-Spektrum bleibt bei Behandlung der Verbindung mit D_2O unverändert: außerdem ist die relative Intensität des Signals der (d)-Protonen an C-5 unabhängig von der Temperatur. Durch diese Beobachtungen kann die tautomere Struktur **2** und darüber hinaus das Auftreten der Verbindungen **3** \rightleftharpoons **4** ausgeschlossen werden.

^{13}C -Resonanzspektren von **1**

Abb. 3 zeigt das Breitband-Protonenentkopplungs- und „single-frequency-off-resonance“-Entkopplungsspektrum (SFORD) von **1**. Die Zuordnung der meisten Kohlenstoffatome konnten wir aus diesen Spektren vornehmen. Die Unterscheidung der Kernkohlenstoffatome sowie der mit CH_3O -Gruppen substituierten Kernkohlenstoffatome erreichten wir mit Hilfe des „uncoupled“-Spektrums (Abb. 4).

Die Zuordnung der C-Atome von C=N-Gruppen (C-1 und C-4) wurde mit den Methoden der selektiven Rauschentkopplung durchgeführt.

Die ^{13}C -Resonanzen bieten naturgemäß mehr Möglichkeiten zur Unterscheidung der Konformeren; in Tab. 2 haben wir auch die chemischen Verschiebungen des

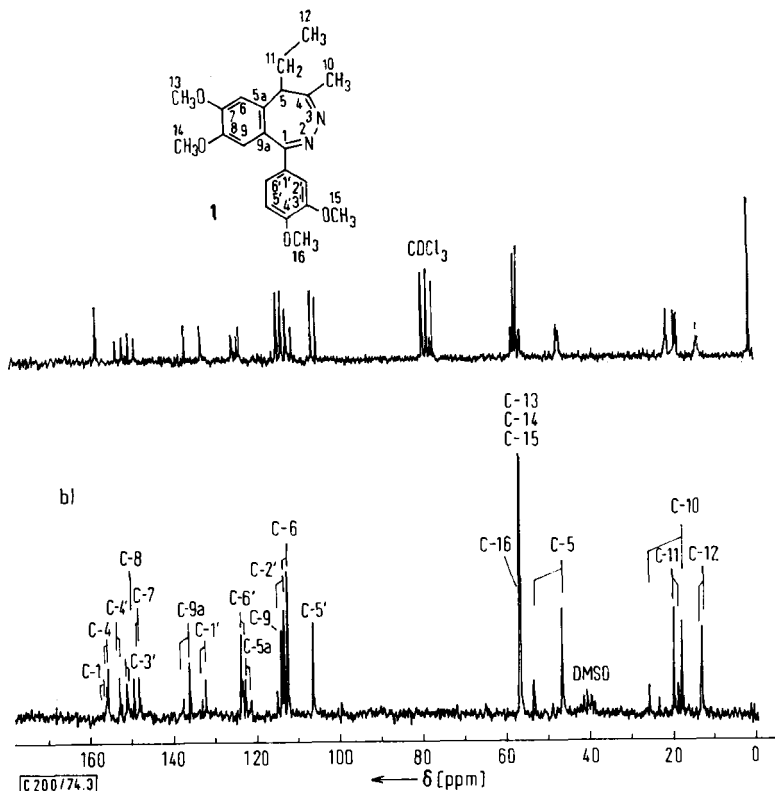
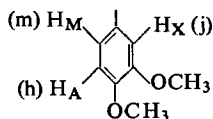


Abb. 3. Puls-Fourier-Transform- ^{13}C -NMR-Spektrum von **1** bei $75^\circ C$; Meßfrequenz 25.16 MHz; Konzentration 0.88 M in $CDCl_3/[D_6]DMSO$; innerer Standard Tetramethylsilan

a) „off-resonance“-Entkopplungs-Experiment; 12450 Impulse
b) Mit Breitband-Protonenentkopplung; 4000 Impulse; aus den Signalpaaren gehört das größere zum Mehrheitskonformeren

Tab. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Daten des Mehrheitskonformeren von 1 (Abb. 2)

Chemische Verschiebung δ [ppm]	Signalstruktur (Kopplungskonstante)	Zuordnung (s. Abb. 2)
1.10	t 1:2:1 ($J_{ac} = 7.4 \text{ Hz}$)	(a)
1.97	s	(b)
2.13	qui 1:4:6:4:1 ($J_{ac} \approx J_{cd} \approx 7.45 \text{ Hz}$)	(c)
2.78	t 1:2:1 ($J_{cd} = 7.5 \text{ Hz}$)	(d)
3.75–3.96	4 s	(e–g)
6.77	s	(i)
6.92	s	(k)
6.89	d [A] ($J_{AM} = 8.3, J_{AX} \leq 0.4 \text{ Hz}$)	AMX-System
7.13	d [M] ($J = 2.0 \text{ und } 8.3 \text{ Hz}$)	(m) H_M
7.56	d [X] ($J_{MX} = 2.0 \text{ Hz}$)	(j) H_X
7.6–14.0	Über dem Rauschniveau kein Signal	(h) H_A

Tab. 2. Chemische Verschiebungen der Konformeren von 1 im $^1\text{H-NMR}$ - (Abb. 2) und ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 3)

H-Bezeichnung und C-Numerierung von 1	Mehrheitskonformerer (energieärmer)		Minderheitskonformerer (energiereicher)		$\delta_{\text{mehr.}} - \delta_{\text{minderh.}}$ [ppm]	
	δ (^1H)	δ (^{13}C)	δ (^1H)	δ (^{13}C)	$\Delta\delta(^1\text{H})$	$\Delta\delta(^{13}\text{C})$
(a), 12	1.10	12.40	0.85	12.87	0.25	-0.47
(b), 10	1.97	17.53	2.15	25.56	-0.18	-8.03
(c), 11	2.13	19.88	1.57	18.69	0.56	1.19
(d), 5	2.78	46.21	3.40	54.50	-0.62	-8.29
(e), 15	3.75	56.26	3.73	56.26	0.02	0
(f), 13, 14	3.90		3.90			
	3.91		3.91			
(g), 16	3.96		3.95		0.01	
(h), 5'	6.89 (A)	105.6	6.89 (A)	105.6	0	
(i), 6	6.77	111.5	6.66	113.2	0.11	-1.7
(j), 2'	7.56 (X)	113.0	7.45 (X)	115.1	0.11	-2.1
(k), 9	6.92	114.0	6.84	114.0	0.08	0
5a	—	123.1	—	121.9	—	1.2
(m), 6'	7.13 (M)	123.7	7.02 (M)	123.3	0.11	0.4
1'	—	132.3	—	133.1	—	-0.8
9a	—	136.0	—	137.9	—	-1.9
7	—	147.0	—	147.2	—	-0.2
8	—	149.7	—	149.65	—	0.05
3'	—	151.3	—	151.2	—	0.1
4'	—	153.0	—	152.7	—	0.3
4	—	156.2	—	156.4	—	-0.2
1	—	156.9	—	157.3	—	-0.4

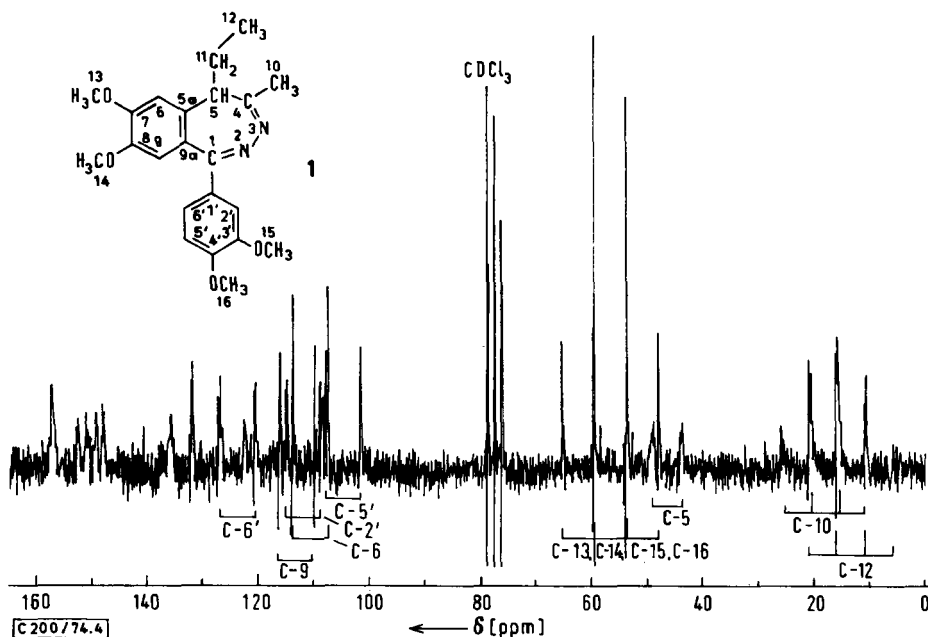


Abb. 4. Puls-Fourier-Transform- ^{13}C -NMR-Spektrum von **1** ohne Protonenentkopplung in CDCl_3 bei 34°C ; Meßfrequenz 25.16 MHz

Mehrheits- und Minderheitskonformeren angegeben. Lediglich die CH_3O -Kohlenstoffatome und die C-9- bzw. C-5'-Atome zeigen keine Verschiebungsänderung. Sehr gering ist der Unterschied auch bei C-8 (0.05 ppm).

Konformationsanalyse — Temperaturabhängigkeit

Im ^1H - und im ^{13}C -NMR-Spektrum, die unmittelbar nach dem Auflösen der Verbindung in CDCl_3 , C_6D_6 oder $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ nur die Signale der Struktur **1a** enthalten, beobachtet man nach einiger Zeit das Auftreten zusätzlicher Signale, die vollständig einem Konformeren **1b** zugeordnet werden können. Die Halbwertszeit der Einstellung des Konformerengleichgewichts von **1a** aus beträgt bei Raumtemp. etwa 10 h. Durch die Technik des Abschreckens kann daher die Gleichgewichtskonstante auch für höhere Temperaturen mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden. Für die Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten erhält man auf diese Weise folgende Werte:

Temperatur	$K = C_1/C_2$
34°C	1:5
75°C	1:4

Aus dieser Temperaturabhängigkeit errechnet man auf bekannte Weise¹¹⁾ für die Differenz der freien Enthalpien $\Delta G^0 = G_{1a}^0 - G_{1b}^0 \approx 1 \text{ kcal/mol}$.

¹¹⁾ W. A. Thomas in E. F. Mooney (Ed.), Annual Review of NMR Spectroscopy, Bd. I, S. 61. Academic Press, London, New York 1968.

Diskussion der Struktur

Aus dem Dreiding-Modell kann man entnehmen, daß C-1 und N-2 des siebengliedrigen Ringes und ferner der an C-1 gebundene Benzol-Ring in der gleichen Ebene liegen (Abb. 5, Ebene A) und daß C-1 und C-5 in der gleichen Ebene wie der anellierte Benzolring angeordnet sind (Abb. 5, Ebene B). Diese Ebene liegt zur Ebene A jedoch nicht parallel. Daher muß die =N=N-Gruppierung unter oder über der Ebene B liegen. Wenn wir auch die Konfiguration an C-5 berücksichtigen, so sehen wir, daß sich dort die beiden verschiedenen Substituenten H und C₂H₅ auch im Falle fixierter A- und B-Ebenen auf zweierlei Arten unterbringen lassen. So gelangen wir zu insgesamt 4 Isomeren, von denen jeweils 2 Antipodenpaare sind. Da aber in nicht chiralen Lösungsmitteln gearbeitet wurde, konnten erwartungsgemäß nur 2 Isomere beobachtet werden.

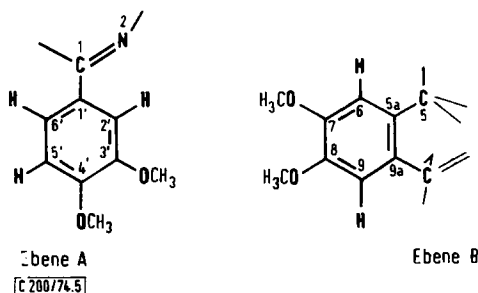


Abb. 5. A- und B-Ebene im Molekül von 1

Schlußfolgerungen aus den Spektren

1. Die chemische Verschiebung des (d)-Protons beim Minderheitskonformerem (von 2.78 auf 3.40 ppm) weist darauf hin, daß das (d)-Proton in Ebene B (s. Abb. 6) liegt („aromatic ring currents, deshielding effect“)¹²⁾.

Das (d)-Proton zeigt mit dem (i)-Proton eine allylartige Spin-Spin-Kopplung, und zwar eine „long range“ *cisoid* Allyl-Kopplung (⁴J). Die Halbwertsbreite beträgt beim Mehrheitskonformerem ($\delta_{(i)} = 6.77$ ppm) 1.8 Hz, beim Minderheitskonformerem ($\delta_{(i)} = 6.66$ ppm) 1.15 Hz, bei einer Auflösung von 0.4 Hz. (Um genauere Halbwertsbreiten ermitteln zu können, nahmen wir gesonderte Spektren auf, wobei die Abszissen 10fach gedehnt wurden.) Der Torsionswinkel zwischen H (i) und H(d) beträgt beim Mehrheitskonformerem ungefähr 100° (größere Kopplung) und beim Minderheitskonformerem etwa 0° (kleinere Kopplung)¹³⁾. In unseren Fällen zeigt das Dreiding-Modell (s. Abb. 6) ungefähre Torsionswinkel von 120 und 0°.

2. Beim Studium der räumlichen Lage der 4-Methylgruppe kann die Beobachtung in Betracht gezogen werden, daß die vorstehend diskutierte ⁴J-Kopplung auch beim (d)-Triplett auftritt. Es beweist auch die Tatsache, daß beim Minderheitskonformerem das Quartett der vicinalen (b)-CH₃-Gruppe klar zu sehen ist (in einer Extra-Aufnahme). Die Halbwertsbreite beträgt beim Mehrheitskonformerem ($\delta_{(d)} = 2.78$ ppm) 2.05 Hz, beim Minderheitskonformerem ($\delta_{(d)} = 3.40$ ppm) 1.75 Hz. Die Halbwerts-

¹²⁾ L. M. Jackman und S. Sternhell, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, 2nd Ed., S. 94–95, Pergamon Press, Oxford, London, Edinburgh, New York, Toronto, Sydney, Paris, Braunschweig 1969.

¹³⁾ D. J. Collins, J. J. Hobbs und S. Sternhell, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 197; K. Tori und K. Kuriyama, *Chem. Ind. (London)* **1963**, 1525.

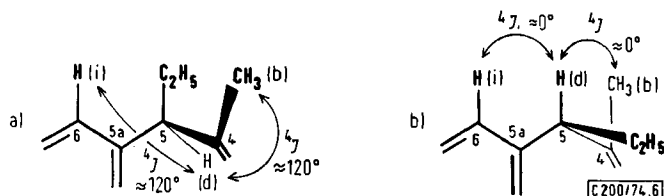
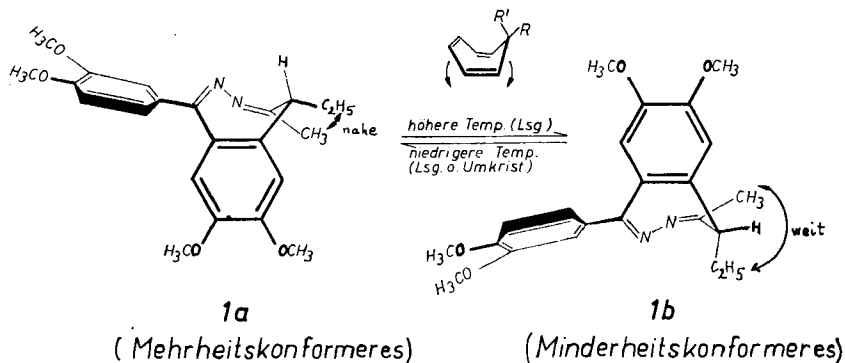


Abb. 6. Stellung der (d)- und (i)-Protonen
a) im Mehrheits-, b) im Minderheitskonformeren von **1**

breitendifferenzen der (d)- und (i)-Protonen stammen von der Lage der (b)-CH₃-Gruppe: sie betragen beim Mehrheitskonformerem 2.05–1.8 = 0.25 Hz, beim Minderheitskonformerem 1.75–1.15 = 0.60 Hz. Diese Beobachtung können wir nach der Literatur¹⁴⁾ so bewerten, daß beim Minderheitskonformerem die (b)-CH₃-Gruppe und das (d)-Proton in der gleichen Ebene liegen ($^4J_{\text{CH}_3, \text{H}} = 0.6 \text{ Hz}$), bzw. beim Mehrheitskonformerem einen Torsionswinkel von ungefähr 120° ($^4J_{\text{CH}_3, \text{H}} = 0.25 \text{ Hz}$) einschließen (s. Abb. 6).

3. Im ¹³C-Resonanzspektrum (s. Abb. 3, Tab. 2) ist die chemische Verschiebung von C-10 ((b)-CH₃-Gruppe) beim Mehrheitskonformerem auf $\delta = 17.53 \text{ ppm}$ (von 25.56 ppm) vermindert, was aus der vicinalen Methyl-Methylen-Wechselwirkung (C-10 und C-11 in der gleichen Ebene) folgt¹⁵⁾.

Diese Befunde veranlassen uns, die Mehrheits- und Minderheitskonformerem als **1a** bzw. **1b** zu formulieren.



Der siebengliedrige Ring von **1a** \rightleftharpoons **1b** besitzt die übliche Bootform, in Einklang mit den Strukturen der bisher einer Konformationsanalyse unterworfenen Cycloheptatriene¹⁶⁾, Oxepine^{16, 17)}, Azepine bzw. Diazepine^{9, 18)} (Umklappen aus Wann-

¹⁴⁾ M. Barfield, J. Chem. Phys. **41**, 3825 (1964).

¹⁵⁾ D. M. Grant und B. V. Cheney, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 5315 (1967); D. K. Dalling und D. M. Grant, ebenda **89**, 6612 (1967).

¹⁶⁾ K. Conrow, M. E. H. Howden und D. Davis, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 1929 (1963); F. A. L. Anet, ebenda **86**, 458 (1964); F. R. Jensen und L. A. Smith, ebenda **86**, 956 (1964); Übersicht: J. E. Anderson, Quart. Rev. **19**, 426 (1965).

¹⁷⁾ H. Günther, Tetrahedron Lett. **1965**, 4085.

¹⁸⁾ A. Mannschreck, G. Rissmann, F. Vögtle und D. Wild, Chem. Ber. **100**, 335 (1967); H. E. Zimmerman und W. Eberbach, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 3970 (1973); W.-D. Stohrer, Chem. Ber. **106**, 970 (1973); H. Günther, J. B. Pawliczek, B. D. Tunggal, H. Prinzbach und R. H. Levin, ebenda **106**, 984 (1973); H. J. Lindner und B. v. Gross, ebenda **106**, 1033 (1973).

form in Wannenform). Es zeigte sich weiterhin, daß ein lösungsmittel- und temperaturabhängiges Gleichgewicht $1 \rightleftharpoons 2$ (Imin-Enamin-Tautomerie) nicht vorliegt. Solche Ausnahmen sind schon in einigen Fällen bekannt geworden¹⁹⁾.

Experimenteller Teil

Das untersuchte **1** wurde nach der in unserer vorstehenden Mitteilung¹⁾ beschriebenen Methode g) hergestellt und über sein Methanol-Addukt gereinigt. Farbloses Kristallpulver, Schmp. 156–157°C. Diese Verbindung in fester Form besteht ausschließlich aus **1a**. In Lösung vorliegendes **1b**-Konformerer verschwindet beim Auskristallisieren bzw. geht in **1a** über. Die Konformeren sind auch dünnschichtchromatographisch nachweisbar: der angegebene R_F -Wert¹⁾ (Kieselgel GF 254, Äthylacetat/Benzol 80:20, $R_F = 0.37$) gehört zum Mehrheitskonformeren, das Minderheitskonformere erscheint gleich darunter ($R_F = 0.33$). Die so getrennten Konformeren trennen sich bei Wiederholung der Chromatographie — dem Gleichgewicht entsprechend — wiederum in zwei Flecke auf.

MS: Varian MAT-SM-I-Gerät. Auflösung 1500, Ionisierungsenergie 70 eV, Beschleunigungsspannung 8 eV, Quellentemp. 235°C, Einlaßtemp. 110°C. Die genauen Massen wurden bei einer Auflösung von 15000 mit Perfluorkerosin als Vergleichssubstanz bestimmt.

100-MHz-¹H-NMR und 25-MHz-¹³C-NMR: Varian-XL-100-15-FT-Spektrometer. Meßtemp. 34 und 75°C. Lösungsmittel: CDCl₃, C₆D₆, [D₆]DMSO (Merck Uvasol). Die angegebenen chemischen Verschiebungen δ sind auf internes Tetramethylsilan bezogen (TMS-Signal $\delta = 0$ ppm).

¹⁹⁾ S. z. B. *W. Walter* und *J. Krohn*, Liebigs Ann. Chem. **1973**, 443; *H. Ahlbrecht* und *C. Vonderheid*, Chem. Ber. **106**, 2009 (1973), und dort zit. Lit.