

Die Struktur der Benzo[b]-1,5-diazepine und ihrer Salze. I

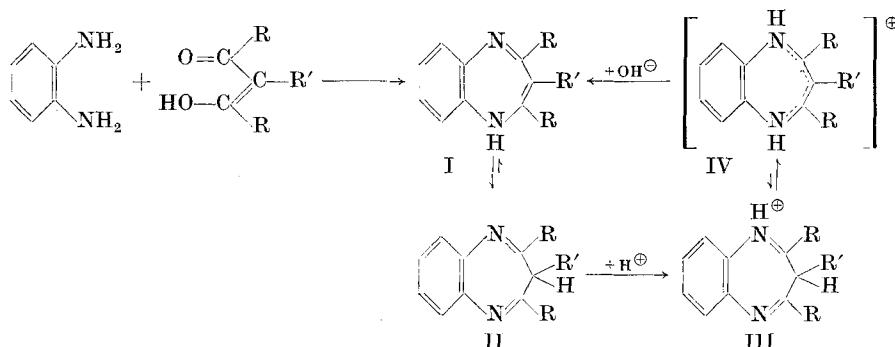
Von WALTER RUSKE und ERNST HÜFNER

Inhaltsübersicht

2,4-Dialkyl- oder diaryl-substituierte Benzodiazepine liegen in der Diiminostruktur II vor. IR-spektroskopische Untersuchungen am 3-Phenyl- und 3-Bromderivat zeigten das gleiche Ergebnis. Bei den Salzen dieser Verbindungsklasse ist jedoch Struktur IV die energetisch begünstigte; lediglich bei 3-ständig „negativ“ substituierten Derivaten wird daneben noch das Auftreten der isomeren Form III beobachtet. — Bei Versuchen, II durch Behandlung mit Brom in ein Benzodiazatropylium-Kation zu überführen, weicht die Reaktion unter Bildung des 3-bromsubstituierten Hydrobromids von IV aus. — Die Kondensation von o-Phenyldiamin mit β -Hydroxyacrolein führte nicht zum unsubstituierten Benzodiazepin, sondern nur zum Monokondensat.

Seit der erstmals 1907 von J. THIELE und G. STEIMMIG¹⁾ beschriebenen und zu 2,4-disubstituierten Derivaten des Benzo[b]-1,5-diazepins führenden Kondensation von o-Phenyldiamin mit 1,3-Diketonen ist die Kenntnis dieser Verbindungsklasse durch Synthesen der verschiedensten Derivate erweitert worden. Interessanterweise handelt es sich bei den freien Basen meist um farblose Verbindungen — über einige Ausnahmen wird weiter unten berichtet —, während die Salze durchweg tief farbig, meist dunkelblau bis violett, sind.

Für die freien Heterocyclen sind zwei tautomere Formen (I und II) denkbar, wobei der Struktur I von THIELE und STEIMMIG der Vorzug gegeben wurde. Die Entstehung dieser Form war auch aus dem Grunde wahrscheinlich, da 1,3-Diketone überwiegend in der Enolform vorliegen:



¹⁾ J. THIELE u. G. STEIMMIG, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 955 (1907).

Ein weiteres Argument für I läßt sich darin finden, daß beide Formen im Verhältnis einer Enamin-Ketimid-Tautomerie stehen, die nach dem bisher bei derartigen offenkettigen Verbindungen vorliegenden Material stärker zu Gunsten des Enamins verschoben ist als im Falle der Enol-Keto-Tautomerie²⁾. So betrachteten D. LLOYD und D. R. MARSHALL³⁾ auch noch 1956 I als wahrscheinlicher als II. Erst die IR-spektroskopischen Untersuchungen von I. L. FINAR⁴⁾ am 2,4-Diphenylderivat, die keine NH-Valenzschwingung zeigten, sowie die Interpretation der IR-, UV- und NMR-Spektren des 2,4-Diphenyl- und 2,4-Dimethyl-Derivats, die von J. A. BARLTROP, C. G. RICHARDS, D. M. RUSSELL und G. RYBACK⁵⁾ gegeben wurde und die auf ein symmetrisches Molekül deutete, zeigte wenigstens in diesen Fällen, daß die freien Basen durch die Formel II beschrieben werden müssen.

Während, wie gesagt, 2,4-disubstituierte Benzodiazepine farblos sind; sind in 3-Stellung substituierte Verbindungen meist farbig wie das rote 3-Nitro-⁶⁾ oder 3-Phenylderivat⁷⁾. Eigene IR-spektroskopische Untersuchungen an der letztgenannten Verbindung zeigten, daß auch diese in der II ($R = H$, $R' = C_6H_5$) entsprechenden Struktur vorliegt. (Keine ν_{NH} in KBr sowie Nujol; $\nu_{C=N}$: 1634/cm (KBr) bzw. 1638/cm (Nujol); $\nu_{C=C\text{ (aromat.)}}$: 1592 und 1556/cm (KBr) bzw. 1592 und 1558/cm (Nujol)). Das gleiche gilt für das von uns aus Brommalondialdehyd und o-Phenylen-diamin hergestellte rote 3-Bromderivat (in Nujol keine ν_{NH} ; $\nu_{C=N}$: 1645/cm; $\nu_{C=C\text{ (aromat.)}}$: 1610 und 1563/cm).

Da in einem cyclisch-konjugierten System die Gruppierung $-\bar{N}H-$ der Einheit $-CH=CH-$ entspricht⁸⁾, das freie Elektronenpaar am Stickstoff also wie im klassischen Falle des Pyrrols in die Konjugation mit einbezogen werden kann, ist Struktur I isoelektronisch mit dem carbocyclischen Benzocyclooctatetraen. Das bedeutet, daß im heterocyclischen Anteil dieser Verbindungen 8, insgesamt damit 12 π -Elektronen

²⁾ O. WICHTERLE, Allgemeine organische Chemie; Akademie-Verlag, 1. Aufl. Berlin 1955, S. 348; W. HÜCKEL, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, Akademische Verlagsgesellschaft, 7. Aufl. Leipzig 1956, Bd. I, S. 286.

³⁾ D. LLOYD u. D. R. MARSHALL, J. chem. Soc. London 1956, 2597.

⁴⁾ I. L. FINAR, J. chem. Soc. London 1958, 4094.

⁵⁾ J. A. BARLTROP, C. G. RICHARDS, D. M. RUSSELL u. G. RYBACK, J. chem. Soc. London 1959, 1132.

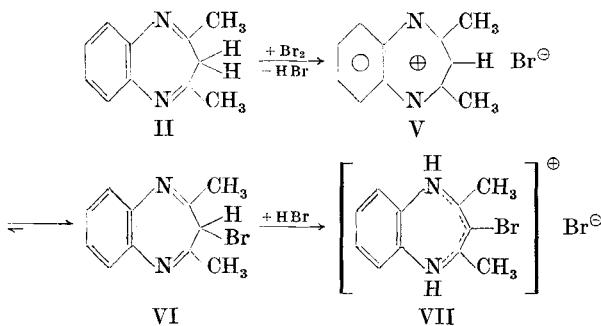
⁶⁾ F. E. KING u. P. C. SPENSLEY, J. chem. Soc. London 1952, 2144; W. H. STAFFORD, D. H. REID u. P. BARKER, Chem. and Ind. 1956, 765.

⁷⁾ H. RUPE u. A. HUBER, Helv. chim. Acta 10, 846 (1927).

⁸⁾ W. BAKER, The development of the concept of aromaticity; in Sir A. TODD: Perspectives in organic chemistry; Interscience Publ., London 1956, S. 37.

vorhanden wären. Diese Zahl entspricht nicht der HÜCKELSchen Regel⁹⁾, nach der aromatisches Verhalten an das Vorhandensein von $(4n + 2)\pi$ -Elektronen geknüpft ist. Der Aufbau eines konjuguierten Systems wie in I würde daher wohl nur einen geringeren Gewinn an Delokalisierungsenergie bewirken, als bei der Konjugation der beiden CN-Doppelbindungen mit dem Phenylrest in II tatsächlich erreicht wird. Das Kondensationsprodukt weicht daher in diese Struktur aus, die dem carbocyclischen Benzotropylyiden isoelektronisch ist.

Am Benzotropylyiden ist die Bildung eines Benzotropylium-Kations mit dem aromatischen 10 π -System beschrieben worden¹⁰⁾. Es war daher naheliegend zu versuchen, auch II in das entsprechende Kation (V) zu überführen. Wir wählten dazu das Dimethyllderivat und setzten dieses mit Brom in Nitromethan um; eine Methode, mit der C. MERLING¹¹⁾ bereits 1891 das Tropyliumbromid dargestellt hatte, wenn er sein Ergebnis auch noch falsch interpretierte¹²⁾. An Stelle von V wurde jedoch hierbei das tief blaugefärbte Hydrobromid des 3-Brom-2,4-dimethylbenzodiazepins (VII) gebildet, das beim Erhitzen in wässriger Lösung erwartungsgemäß Bromaceton abspaltet. In ähnlicher Weise hatten auch D. LLOYD und D. R. MARSHALL¹³⁾ bei Verwendung der Dimethylderivate des Cyclopentanodihydro- und des Dihydro-diazepins die Hydrobromide der entsprechenden 3-Bromderivate erhalten.



Es ist zu vermuten, daß auch hier intermediär zunächst das Benzodiazatropyliumbromid (V) entsteht. Die Anwesenheit der Heteroatome und der von ihnen ausgehende Elektronensog führen hier aber zu unter-

⁹⁾ E. HÜCKEL, Grundzüge der Theorie ungesättigter und aromatischer Verbindungen. Springer-Verlag, Berlin 1938.

¹⁰⁾ W. H. SCHAEPPi, R. W. SCHMID, E. HEILBRONNER u. A. ESCHENMOSER, Helv. chim. Acta **38**, 1874 (1955).

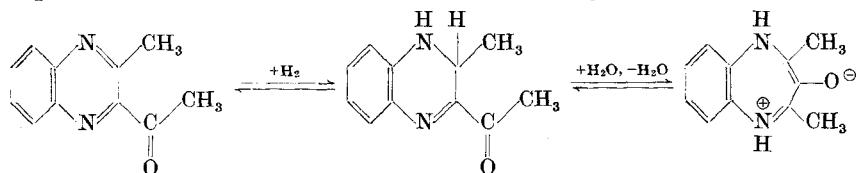
¹¹⁾ C. MERLING, Ber. dtsc. chem. Ges. **24**, 3108 (1891).

¹²⁾ W. v. E. DOERING u. L. H. KNOX, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3203 (1954).

¹³⁾ D. LLOYD u. D. R. MARSHALL, J. chem. Soc. London **1958**, 118.

schiedlichen π -Elektronendichten an den einzelnen Atomen dieses quasiaromatischen Systems, insbesondere zu einem Ladungsdefizit am C-Atom 3, so daß das Brom-Anion in diese Stellung unter Bildung des 3-Brom-2,4-dimethylbenzodiazepins(VI) eintritt, das mit dem vorliegenden Bromwasserstoff das Salz VII bildet.

Mit dieser Überlegung läßt sich auch eine Erklärung der Farbigkeit der 3-substituierten Derivate finden, handelt es sich doch bei den genannten Verbindungen um ausgesprochen „negative“ Substituenten wie die Nitrogruppe oder das Bromatom bzw. um den Phenylrest, der ebenfalls als Elektronenakzeptor zu wirken vermag; um Substituenten also, die zu einer verringerten Elektronendichte am C-Atom 3 führen. Der Zustand des Moleküls läßt sich daher vielleicht am besten als ein kryptionischer Zwischenzustand zwischen der Benzodiazepin- mit kovalent gebundenem Substituenten und der Benzodiazatropylium-Form mit ionogen gebundenem Substituenten auffassen, wobei letztere in Analogie zum Benzotropylium sicher farbig sein dürfte. Es sei darauf hingewiesen, daß das bei der Hydrierung des 3-Acetyl-2-methylehinoxalins gebildete Benzodiazepin-Betain, daß eine ähnliche Ladungstrennung zwischen Ring und Substituenten aufweist, ebenfalls rot gefärbt ist¹⁴⁾:



3-Alkylsubstituierte Derivate sind auf Grund des „positiven“ Charakters der Substituenten dieser Interpretation entsprechend farblos¹⁵⁾.

Anders liegen nun die Verhältnisse bei den meist tieffarbigen Salzen dieser Verbindungsklasse. Die Addition eines Protons an II führt zunächst zu III, das nur in einigen Fällen isoliert werden konnte und sich meist in die stabilere Form IV mit der Möglichkeit zur Resonanz wie in einem vinylogen Amidin oder Cyaninfarbstoff umwandelt. Wird andererseits die Lösung von IV alkalisiert, entsteht zunächst das gelbe I, das sich dann in die farblose Form II umwandelt¹⁶⁾.

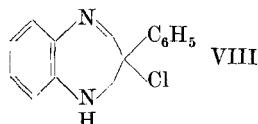
H. RUPE und A. HUBER⁷⁾ beschrieben nun das Vorliegen zweier verschiedener Hydrochloride des 3-Phenylbenzodiazepins, einer schwarzblauen sowie einer gelben Form. Die Autoren vermuteten, daß es sich bei der letzteren um eine Verbindung handelt, die durch Anlagerung von

¹⁴⁾ J. A. BARLTROP u. C. G. RICHARDS, Chem. and Ind. 1957, 1011.

¹⁵⁾ S. B. VAISMAN, Trudy Inst. Khim. Kharkov Gosudarst. Univ. 5, 57 (1940); Chem. Abstr. 38, 750 (1944).

¹⁶⁾ G. SCHWARZENBACH u. K. LUTZ, Helv. chim. Acta 23, 1139 (1940).

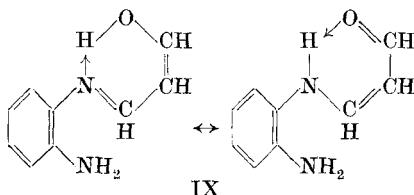
Chlorwasserstoff an eine CC-Doppelbindung des Ringes entstanden ist (VIII). Das von uns angefertigte IR-Spektrum dieser Verbindung zeigt jedoch weder eine NH-, noch eine CCl-Valenzschwingung, es treten ledig-



lich die für eine Ammoniumgruppierung typischen Banden auf, so daß es sich hier um das Hydrochlorid III ($R = H$, $R' = C_6H_5$) handelt, während die blaue Form IV entspricht. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim 3-Brombenzodiazepin. Behandeln mit Chlorwasserstoff in ätherischer Suspension führt auch hier zu einem gelbbraunen Hydrochlorid, dessen IR-Spektrum keine NH-Schwingungen, sondern nur die charakteristischen Ammoniumbanden zeigt. Auch dieses Salz liegt daher in der Struktur III vor.

S. B. VAISMAN¹⁵⁾ fand, daß auch das von ihm dargestellte 2,3,4-Trimethyl- sowie das 3-Äthyl-2,4-dimethylbenzodiazepin Salze bilden, die in einer farblosen und einer farbigen Form auftreten. Auch hier dürfte die farblose Form III, die farbige hingegen IV entsprechen. Die hypsochrome Verschiebung der langwelligsten Absorption bei den 3-ständig mit Alkylgruppen substituierten Derivaten gegenüber den 3-ständig „negativ“ substituierten Verbindungen dürfte auch hier darauf zurückzuführen sein, daß Alkylgruppen auf Grund ihrer Fähigkeit zur Hyperkonjugation das Elektronendefizit am C-Atom 3 kompensieren können.

Versuche, das unsubstituierte Benzodiazepin durch Umsetzung von o-Phenyldiamin- monohydrochlorid mit dem Natriumsalz des β -Hydroxyacroleins zu erhalten, führten nur zu einem Monokondensat. Augenscheinlich ist hier bereits ein recht hoher Energiegewinn durch die Ausbildung einer Chelatstruktur (IX) gegeben, so daß die Abspaltung des zweiten Mols Wasser unter Ausbildung des Siebenringes unterbleibt.



Die Bildung lediglich eines Monokondensats ist auch an einigen Stellen der Literatur beschrieben, so z. B. bei der Umsetzung des 2,4,5-Triamino-6-hydroxypyrimidins mit Nitromalondialdehyd¹⁷⁾.

¹⁷⁾ F. E. KING u. P. C. SPENSLEY, J. chem. Soc. London 1952, 2144.

Beschreibung der Versuche

3-Phenylbenzo[b]-1,5-diazepin (II; R=H, R'=C₆H₅)

Hydroxymethylenbenzylcyanid (F. 158°) wurde nach den Angaben der Literatur¹⁸⁾ aus Benzylcyanid und Ameisensäureäthylester unter der Einwirkung von Natriumäthylat hergestellt und unter Verwendung eines auf Ton als Trägermaterial bereiteten und bei 370–380° im Wasserstoffstrom reduzierten Nickelkatalysators¹⁹⁾ in wäßrig-alkoholischer Lösung zu Phenylmalondialdehyd-monoimin bei 65° hydriert. Diese Reaktion erfordert bei Verwendung von 5 g Hydroxymethylenverbindung etwa 16 bis 18 Stunden. Abtrennen vom Katalysator und Abdampfen des Lösungsmittels liefert das Imin als ein braunes Öl, das durch Wasserdampfdestillation in Gegenwart von Oxalsäure zu Phenylmalondialdehyd verseift wird. Der Dialdehyd wurde als Kupfersalz aus dem Destillat abgeschieden, dieses nach dem Abtrennen mit Salzsäure zersetzt und aus der Lösung mit Äther extrahiert⁷⁾²⁰⁾. Umkristallisieren aus Wasser lieferte 2 g (39%) des bei 94–95° schmelzenden Dialdehyds, der in alkoholischer Lösung mit o-Phenyldiamin bei Raumtemperatur kondensiert wurde. Die Ausbeute an rotem Phenylbenzodiazepin betrug 23%. Es sintert bei 252° und schmilzt unter Zersetzung bei 268°.

Gelbes Hydrochlorid, durch Einleiten von HCl in die ätherische Suspension der freien Base⁷⁾.

3-Brombenzo[b]-1,5-diazepin (II; R=H, R'=Br)

β-Chloräthyl-äthyläther²¹⁾ wurde durch Behandeln mit Pyridin in Vinyläthyläther übergeführt²²⁾ und unter dem Einfluß einer 20proz. äther. Bortrifluoridlösung mit Ameisensäureorthoäthylester zu 1,1,3,3-Tetraäthoxypropan kondensiert²³⁾. Dieses wurde in CCl₄ mit einer Lösung von Brom im gleichen Lösungsmittel bei Raumtemperatur und unter Belichtung mit einer Glühlampe zu 2-Brom-1,1,3,3-tetraäthoxypropan bromiert. Hydrolyse mit konz. HCl lieferte den Brommalondialdehyd²⁴⁾, F. 140–141°, der in Alkohol mit o-Phenyldiamin das Brombenzodiazepin in einer Ausbeute von 33% lieferte. Die rote Verbindung sintert bei 170° und schmilzt bei 184° unter Zersetzung.

C ₉ H ₈ BrN ₂ (223,09)	ber. C 48,46 H 3,16 Br 35,82 N 12,56
	gef. C 48,79 H 3,41 Br 35,48 N 12,02

Gelbbraunes Hydrochlorid, durch Einleiten von HCl in die äther. Suspension der Base.

C ₈ H ₈ BrClN ₂ (259,55)	ber. C 41,65 H 3,11 N 10,79
	gef. C 41,53 H 3,24 N 10,31

¹⁸⁾ R. WALTHER u. P. G. SCHICKLER, J. prakt. Chem. (2) **55**, 331 (1897).

¹⁹⁾ H. RUPE, A. AKERMANN u. H. TAGAKI, Helv. chim. Acta **1**, 452 (1918).

²⁰⁾ H. RUPE u. E. KNUP, Helv. chim. Acta **10**, 299 (1927).

²¹⁾ A. KARVONEN, Ann. Acad. Scient. Fennicae, Ser. A **3**, 1 (1912); Chem. Zbl. **1912**, II, 1266.

²²⁾ C. D. HURD u. D. G. BOTTERON, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1200 (1946).

²³⁾ F. NAGASAWA u. E. KOBAYASHI, Jap. Pat. 4321 (1952); Chem. Abstr. **48**, 5211 (1954).

²⁴⁾ E. ROTHSTEIN u. R. WHITELEY, J. chem. Soc. London **1953**, 4012.

3-Brom-2,4-dimethylbenzo[b]-1,5-diazepin-hydrobromid (VII)

520 mg 2,4-Dimethylbenzodiazepin¹⁾ wurden in 10 ml Nitromethan gelöst und mit der Lösung von 480 mg Brom in Eisessig versetzt. Fällen der tief dunkelvioletten Lösung mit dem vierfachen Volumen Äther, Waschen des Niederschlags (840 mg = 100%) mit Äther und Umfällen aus Nitromethan/Äther lieferte das Hydrobromid mit einem bei 207° liegenden Schmelzpunkt.

$C_{11}H_{12}Br_2N_2$ (332,05)	ber. C 39,79 H 4,64 N 8,44
	gef. C 39,46 H 4,86 N 8,75

o-Aminoanil des β -Hydroxyacroleins (IX)

Acrolein wurde mit Brom in CS_2 in α,β -Dibrompropionaldehyd übergeführt²⁵⁾, dieser mit Ameisensäureorthoäthylester in sein Diäthylacetal umgewandelt und aus diesem zwei Mole HBr zum Propargyldiäthylacetal abgespalten²⁶⁾. Anlagerung von Äthanol lieferte β -Äthoxyacroleindiäthylacetal²¹⁾, das zum β -Hydroxyacrolein verseift wurde²⁷⁾. 0,94 g des daraus hergestellten, trockenen Natriumsalzes wurden in 50 ccm Wasser gelöst und mit der wäßrigen Lösung von 1,44 g o-Phenyldiamin-monohydrochlorid versetzt. Nach einigem Stehen wurde von dem hellroten Niederschlag abgesaugt und dieser mit Wasser und (nach dem Trocknen) mit Äther gewaschen. Das Monoanil (1,3 g = 80%) schmilzt bei 132° unter Zersetzung.

$C_9H_{10}N_2O$ (162,19)	ber. C 66,65 H 6,21 N 17,27
	gef. C 65,98 H 6,06 N 17,33

Das Molekulargewicht wurde in Dimethylsulfoxid (kryoskopische Konstante 4,4) nach der Methode von D. ZIEBARTH²⁸⁾ zu 166,7 bestimmt. Mit Anhydro-bis-indandion lässt sich die freie Aminogruppe auf Grund der Farbreaktion (intensive, blaustichige Rotfärbung) nachweisen.

²⁵⁾ E. FISCHER u. J. TAFEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 3384 (1887).

²⁶⁾ M. GRARD, Ann. Chim. (10) **13**, 336 (1930).

²⁷⁾ R. HÜTTEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1825 (1941).

²⁸⁾ D. ZIEBARTH, Diplomarbeit, Humboldt-Univ., Berlin 1959.

Berlin, II. Chemisches Institut der Humboldt-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 17. Februar 1962.