

W. Milkowski (2) und R. Hüschen

Chemische Forschung und Entwicklung, Sparte Pharma, Kali-Chemie A.G.

H. Kuchenbecker

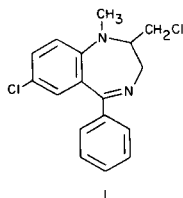
Zentrale Analytik, Kali-Chemie A.G. D-3000 Hannover, Hans-Böckler-Allee 20
Eingegangen am July 30, 1979

7-Chlor-1-methyl-2-chlormethyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepin (**1**) wird mit Kaliumpermanganat und Chromsäure oxydiert. Die Oxydationsprodukte werden diskutiert. Während man mit Kaliumpermanganat in verd. Salzsäure als Hauptprodukt das 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on (**3**) erhält, beobachtet man mit Chromsäureanhydrid in Pyridin in zunehmendem Maße Oxydation der *N*-Methylgruppe sowie einen zusätzlichen Angriff am C₃.

J. Heterocyclic Chem., 17, 373 (1980).

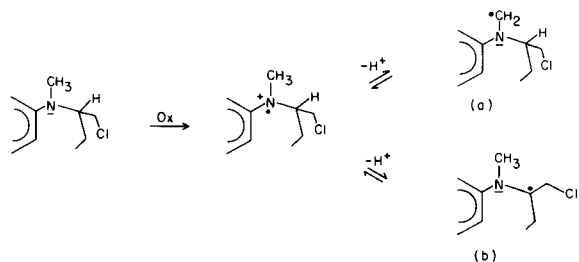
Die Oxydation von Aminen zu Amidin ist zwar eine gut bekannte Reaktion, die in der Praxis jedoch je nach Struktur der verwendeten Amine zu sehr unterschiedlichen Reaktionsprodukten führt (3).

Im Rahmen unserer Arbeiten zur Synthese von 1,4-Benzodiazepinderivaten mit funktionalisierter Methylengruppe in 2 Stellung (4) interessierte uns die Reaktivität von 7-Chlor-1-methyl-2-chlormethyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepin (**1**) gegenüber Oxydationsmitteln.



Die Oxydation des in 2-Stellung unsubstituierten 7-chlor-1-methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepins zu dem entsprechenden 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on ist bekannt, wobei je nach Art des verwendeten Oxydationsmittels die Ausbeuten erheblich beeinflusst werden (5,6,7).

Da in **1** dem Stickstoffatom N₁ zwei unterschiedliche Alkylgruppen benachbart sind, kann angenommen werden, daß die Abspaltung eines Protons nach dem initialen Elektronenabstraktionsprozeß entweder an der Methylgruppe oder am C₂ erfolgt (8).

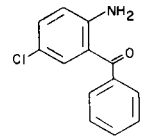
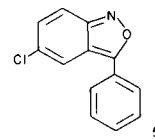
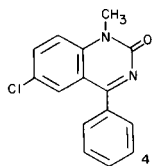
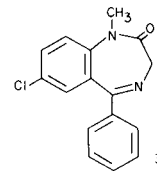
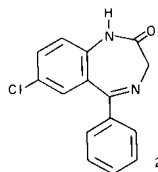
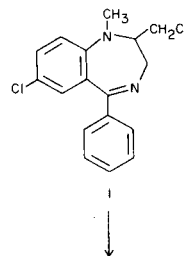


Der Reaktionsweg (a) führt zu *N*-Formylprodukten; im Fall (b) ist durch die Einführung einer Hydroxylfunktion am C₂ primär die Bildung eines Chlorhydrins zu erwarten.

Bei der Reaktion von **1** mit Kaliumpermanganat in verd. Salzsäure bei Zimmertemperatur läßt sich als Hauptprodukt ein farbloses Kristallisat vom Schmelzpunkt 130-132° mit der Summenformel C₁₆H₁₃ClN₂O isolieren. Dementsprechend werden bei der Reaktion formal die CH₂Cl-Gruppe und ein Wasserstoff abgespalten, während eine Sauerstoff-Funktion eingeführt wird. Aufgrund der spektroskopischen Daten kann der Verbindung die Struktur des Lactams **3** (9) zugeordnet werden.

Der durch HPLC bestimmte Gehalt von **3** im

Formelschema 1



Rohprodukt beträgt bis zu 57%. Nach Isolierung und Reinigung über das toluolsulfonsaure Salz (10) erhält man eine Ausbeute von ca. 42%.

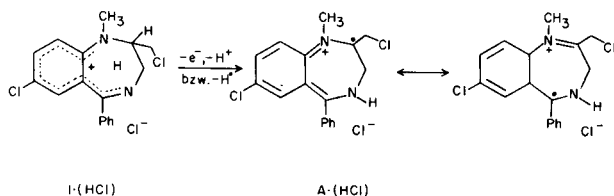
Vier weitere Reaktionsprodukte können mit einer Ausbeute von insgesamt 12,7% (HPLC-Bestimmung) isoliert und charakterisiert werden, wobei Produkte mit inaktiver CH_2Cl -Seitenkette nicht gefunden werden.

Eine Übersicht der wichtigsten Produkte gibt das Formelschema 1.

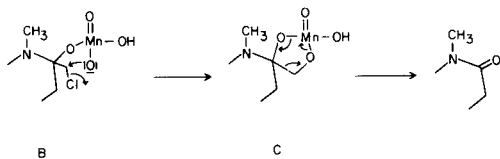
Unter den angegebenen Oxydationsbedingungen tritt demnach die Hydroxylierung überwiegend am höher substituierten C_2 ein.

Bezogen auf die im Formelschema 1 aufgeführten Produkte ist die Reaktion an der *N*-Methylgruppe lediglich von untergeordneter Bedeutung.

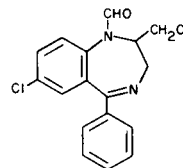
Obwohl bei der Reaktion von **1** aus statistischen Gründen (Verteilung der α -Protonen in **1** im Verhältnis 3:1) überwiegend entmethylierte Produkte zu erwarten wären, zumal auch die Abspaltung eines Protons aus der *N*- CH_3 -Gruppe aufgrund der durch den induktiven Effekt bedingten höheren Azidität gegenüber der *N*- CH -Gruppe bevorzugt ist (11) wird jedoch das durch Abspaltung des Protons am C_2 gebildete tertiäre Radikalkation A produktbestimmend. Vermutlich bildet



sich durch intramolekulare Substitution an der CH_2Cl -Seitenkette aus dem Intermediärprodukt B der Glykolester C. Anschließend Glykolspaltung von C führt zum Lactam (12).



Bei der Verwendung von Kaliumpermanganat in neutralem Medium vermindert sich die Ausbeute an Lactam **3** auf nur 12%, während das Ausgangsprodukt nach 18 stündiger Reaktionszeit noch zu 71% im Reaktionsgemisch vorhanden ist. Die Produkte **2**, **5** und **6** sind nicht nachweisbar, hingegen läßt sich als weiteres Produkt *N*-Formyl-2-chlormethylbenzodiazepin (**7**) in einer Ausbeute von ca. 2% isolieren.



Verwendet man unter Beibehaltung saurer Reaktionsbedingungen Chromsäure anstelle von Kaliumpermanganat, wird die Ausbeute an **3** auf 39% reduziert. Das *N*-Formyl-2-chlormethylbenzodiazepin (**7**) ist zu ca. 3% nachweisbar.

Basische Reaktionsbedingungen (Chromsäureanhydrid/Pyridin) (13) verringern die Ausbeute an **3** weiter auf 3,7%, während das Chinazolin-2-on (**4**) mit 30,3% als Hauptprodukt entsteht. Es ist bemerkenswert, daß unter diesen Reaktionsbedingungen die Ausbeute an Desmethyl-lactam **2** und an *N*-Formyl-2-chlormethylbenzodiazepin (**7**) auf 13,6%, bzw. 17,5% steigt. Die geringe Ausbeute an **3** wird auch durch den hohen Anteil an Chinazolin-2-on (**4**) bedingt, das nach einer Beobachtung von A. M. Felix (*loc. cit.*) durch Oxydation des Lactams am Kohlenstoff C_3 mit nachfolgender Umlagerung des gebildeten Benzodiazepin-2,3-dions entsteht. Tabelle 1 gibt eine Übersicht der mit den verschiedenen Oxydationsmethoden erhaltenen Verbindungen und Ausbeuten.

Die in der Tabelle 2 zusammengefaßten Ausbeuten der Produkte, die durch Oxydation der *N*-Methyl-Gruppe entstehen, und derer, die durch Hydroxylierung am Kohlenstoff C_2 gebildet werden, deuten darauf hin, daß die unter sauren Bedingungen produktbestimmende Hydroxylierung in Pyridin als Reaktionsmedium merklich an Bedeutung verliert.

Methode	Produkte						
	1	2	3	4	5	6	7
Kaliumpermanganat/verd. Salzsäure (a)	0,5	2,2	57	2,0	10,5	0,03	
Chromsäure/verd. Schwefelsäure	0,5	6,6	38,9	0,9			3,2
Kaliumpermanganat/Aceton	71,6		12	3,8			2,2
Chromsäureanhydrid/Pyridin (a)	18,1	13,6	3,7	30,3			17,5

Tabelle 1

(Ausbeuten in % bestimmt durch HPLC)

(a) Die durch Isolierung der Produkte erhaltenen Ausbeuten sind im experimentellen Teil angegeben.

Methode	Produkte	
	2 + 7	3 + 4
Kaliumpermanganat/verd. Salzsäure	2,2	59
Chromsäure/verd. Schwefelsäure	9,8	39,8
Kaliumpermanganat/Aceton	2,2	15,8
Chromsäureanhydrid/Pyridin	31,1	34

Tabelle 2

(Ausbeuten in % bestimmt durch HPLC)

Die Produkte **5** und **6** wurden in die Tabelle 2 nicht einbezogen, da ihre Bildungsweise nicht eindeutig zugeordnet werden kann.

Die Oxydation des Lactams **3** am Kohlenstoff C₃ wird durch Protonierung des 1,4-Benzodiazepin-Systems deutlich erschwert.

EXPERIMENTELLER TEIL

Schmelzpunkte: Apparat nach Dr. Tottoli, unkorrigiert. UV-Spektren: Leitz Unicam UV-Spektrophotometer SP 800 A, wenn nicht anders angegeben, in Äthanol aufgenommen. Angegeben sind die λ_{max} -Werte in nm sowie ϵ . IR-Spektren: Perkin Elmer IR-Spektrophotometer 157, als Film (bei Ölen) oder in Kaliumbromid (bei Festsubstanzen). Angegeben sind die Wellenzahlen in cm^{-1} .

Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit einem Bruker HX 90 R (90 MHz-FT) oder Varian A60A (60 MHz-CW) bei 40° aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm der δ -Skala relativ zu TMS angegeben.

Die Reaktionsprodukte wurden mit Hilfe der mikropräparativen HPLC getrennt. Ca. 100 μg Substanz wurden 5-10 mal auf die analytische Säule gegeben und die einzelnen Fraktionen zur Identifizierung massenspektroskopisch untersucht.

Über quantitative HPLC-Analyse mit äußerem Standard wurde anschließend die Ausbeute bestimmt. Als Eichsubstanzen dienten auf unabhängigen Wege dargestellte, in der Literatur beschriebene Vergleichsproben.

Die Auftrennung der Reaktionsprodukte aus der sauren Kaliumpermanganat-Oxydation erfolgte an einer C8-Säule (25 cm \times 0,4 cm) gefüllt mit 10 μm -Material unter Verwendung von Methanol/Wasser (70:30) als Fließmittel bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 0,7 ml/min. und einer Temperatur von 40°.

Alle anderen Ansätze wurden auf einer Cyano-SIL-X-I Säule (25 cm \times 0,4 cm; 10 μm Korngröße) unter Verwendung von n-Hexan/Äthanol (97:3)

als Fließmittel bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 1 ml/min. und Raumtemperatur getrennt.

Als Gerät wurde ein Hewlett Packard-Flüssigkeitschromatograph, Modell 1010 B mit UV-Detektor (235 nm) eingesetzt.

Die Massenspektren wurden unter Standardbedingungen mit einem Modell CH 7 der Fa. Varian aufgenommen.

Angegeben wird der m/e Wert der Molmasse mit relativer Intensität.

Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 0,2 mm, Merck), Laufmittel, wenn nicht anders vermerkt, Cyclohexan/Äthylacetat 1:1. Präparative Schichtchromatographie: PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (Schichtdicke 2 mm, Merck). Laufmittel, wenn nicht anders vermerkt: Äthylacetat/Cyclohexan 6:4.

Säulenchromatographie: Aluminiumoxyd 90 (Merck), standardisiert, Aktivitätsstufe: II-III nach Brockmann). Wenn nicht anders vermerkt, wird das Reaktionsprodukt durch übliche Aufarbeitung isoliert, d.h.: Waschen der organischen Phase mit Wasser, Klären über Natriumsulfat, Filtrieren, Eindampfen in Vakuum bei ca. 40-50°. Die Ausbeuten wurden nicht optimiert. Die HPLC-Untersuchungen, die Massen- und NMR-Spektren und die Elementaranalysen wurden in der Zentralen Analytik der Kali-Chemie A.G., D-3000 Hannover, durchgeführt.

Die spektralen Daten wurden mit denen authentischer Referenzsubstanzen verglichen.

Oxydation von 7-Chlor-1-methyl-2-chlormethyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin (**1**) mit Kaliumpermanganat in verd. Salzsäure.

Eine Lösung von 10,9 g **1** (14) in 80 ml. 32%iger Salzsäure und 650 ml. Wasser wird bei 15° innerhalb von 30 Min. mit einer Lösung von 6,45 g. Kaliumpermanganat in 130 ml. Wasser versetzt. Nach 40 Min. Reaktion bei dieser Temperatur wird vom Niederschlag abfiltriert. Salzsäures Filtrat A und 1,3 g. Rückstand B werden getrennt weiterbearbeitet.

A. 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (**3**).

Das salzsaure Filtrat A wird mit Chloroform extrahiert und die vereinigten Chloroformextrakte werden nacheinander mit 50 ml. 10 %iger Natronlauge und Wasser gewaschen. 5,7 g. aus dem Extrakt erhaltener Rückstand werden in 57 ml. Aceton gelöst und mit einer Lösung von 3,73 g. *p*-Toluolsulfonsäure in 23 ml. Aceton versetzt. Man erhält 7,47 g. **3** als *p*-toluolsulfonsäures Salz (Fp. 228-231°), die daraus mit Natronlauge freigesetzte Base wird aus Isopropanol umkristallisiert. Es werden 4,05 g. (41,7%) **3** erhalten, Fp. 130-132°, (Lit. (9) 125-126°). 6-Chlor-1-methyl-4-phenyl-1H-chinazolin-2-on (**4**).

Aus den Mutterlaugen der Salzfüllung mit *p*-Toluolsulfonsäure wird der nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand in 15 ml. Chloroform aufgenommen, mit 19 ml. 5 %iger Natronlauge geschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wird durch PSC gereinigt und aus Äther kristallisiert. Es werden 0,06 g. (0,6%) **4** erhalten, Fp. 223-226° (Äthanol), (Lit. (15) 220°).

Tabelle 3

Nr.	Summenformel	Schmp. (°C)	Analyse				
			C	H	N	Cl	
2	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O	215-216 (Lit. (9) 216-217)	Ber.	66,55	4,09	10,34	
			Gef.	66,31	4,21	10,50	
3	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O	130-132 (Lit. (9) 125-126)	Ber.	67,49	4,60	9,84	12,45
			Gef.	67,45	4,55	10,07	12,65
4	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O	223-226 (Lit. (15) 220)	Ber.	66,55	4,09	10,35	13,10
			Gef.	66,30	4,17	10,52	13,10
5	C ₁₅ H ₉ ClNO	114-116 (Lit. (16) 115-117)	Ber.	67,99	3,51	6,10	15,44
			Gef.	67,77	3,40	6,11	15,78
7	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O	151-152	Ber.	61,28	4,24	8,41	21,28
			Gef.	60,99	4,11	8,39	21,25

7-Chlor-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (2).

Das nach Extraktion mit Chloroform zurückbleibende wässrige Filtrat A wird unter Kühlung mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Das Rohprodukt wird durch PSC gereinigt und aus Äther kristallisiert. Man erhält 0,05 g. (0,5%) 2, Fp. 216-217° (Äthanol) (Lit. (9) 216-217°).

B. Ausgangsprodukt I.

Der Niederschlag B wird mit Äther digeriert, abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. 0,4 g. (~3,3%) I werden als Hydrochlorid erhalten, Fp. 133-138°. Da das Hydrochlorid von I mit unterschiedlichen Mengen Lösungsmittel kristallisiert, wurde die ölige Base freigesetzt und analysiert. Massenspektrum: 318 (25%, M⁺).

Anal. Ber. für C₁₇H₁₆Cl₂N₂: C, 63,96; H, 5,05; N, 8,77; Cl, 22,21. *Gef.*: C, 63,91; H, 5,45; N, 8,89; Cl, 22,06

5-Chlor-3-phenyl-2,1-benzisoxazol (5).

Die vereinigten Ätherlösungen werden konzentriert, der Niederschlag abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 0,4 g. (5,1%) 5, Fp. 114-116° (Lit. (16) 115-117°).

Oxydation mit Chromsäure in verd. Schwefelsäure.

Zu einer Lösung von 5,5 g. I in 43 ml. Eisessig werden bei 18° 31 ml. Jones Reagenz (17) zugepfropft. Nach 30 Minuten Reaktionszeit bei dieser Temperatur wird in 150 ml. Eiswasser eingegossen, mit verd. Natronlauge alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 3,3 g. Rohprodukt, das mittels HPLC/MS-Transfer analysiert wird (s. Tabelle 1).

Oxydation mit Kaliumpermanganat in Aceton.

Zu einer Lösung von 5,5 g. I in 340 ml. Aceton gibt man bei 20° portionsweise 3,3 g. Kaliumpermanganat. Nach 18 Stunden wird vom ausgefallenen Braunstein abfiltriert und die Lösung zur Trockne eingedampft. Die Identifizierung der Reaktionsprodukte in 5,1 g. erhaltenem Rohprodukt sowie die Ausbeutebestimmung erfolgen durch HPLC/MS-Transfer (s. Tabelle 1).

Oxydation mit Chromsäureanhydrid/Pyridin.

Eine Lösung von 10 g. I in 50 ml. Pyridin wird bei ca. 10° innerhalb von 16 Min. zu dem aus 17,7 g. Chromsäureanhydrid in 230 ml. Pyridin bereiteten Komplex getropft. Nach 93 Stunden wird mit 200 ml. Chloroform versetzt und vom Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und in 10 ml. Äthanol aufgenommen. Nach Filtration und Eindampfen erhält man ca. 9,9 g. Rohprodukt, das an 200 g. Aluminiumoxyd mit Chloroform chromatographiert wird. Es werden Fraktionen zu je 100 ml. abgenommen.

6-Chlor-1-methyl-4-phenyl-1H-chinazolin-2-on (4).

Aus Fraktion 2 werden 1,7 g. aus Äthanol kristallisiertes 4 erhalten. Aus den gesammelten Mutterlaugen, die im Laufe der Isolierung weiterer Reaktionsprodukte anfallen, können durch PSC zusätzlich 0,15 g. erhalten werden. Die Gesamtausbeute beträgt 1,85 g. (21,8%) 4, Fp. 224-227° (Äthanol).

7-Chlor-1-formyl-2-chlormethyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin (7).

Aus Fraktion 1 werden 0,57 g. aus Äthanol kristallisiertes 7 erhalten. Zusätzlich erhält man aus Mutterlaugen durch Reinigung mittels PSC 0,80 g. Die Gesamtausbeute beträgt 1,37 g. (13,1%) 7, Fp. 151-152° (2-propanol); IR: 1680 (C=O), 1608 (C=N); UV: 222 (31300), 249 (13800); NMR (Deuteriochloroform): 7,83 (s, 1H, N₁-CHO), 7,25-6,70 (m, 8H, arom.), 5,20 (m, 1H, H-C₂), 4,40-3,30 (m, 4H, H_AH_B-C₃ und CH₂Cl);

Massenspektrum: 332 (74% M⁺).

Anal. Ber. für C₁₇H₁₄Cl₂N₂O: C, 61,28; H, 4,24; N, 8,41; Cl, 21,28. *Gef.*: C, 60,99; H, 4,11; N, 8,39; Cl, 21,25.

Aus den gesammelten Mutterlaugen und den restlichen Chromatographiefraktionen werden durch Reinigung mittels PSC erhalten:

7-Chlor-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (2).

Diese Verbindung hat Fp. 216-217° (2-Propanol), Ausbeute, 0,23 g. (2,7%).

7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (3).

Diese Verbindung hat Fp. 131-133° (2-Propanol), Ausbeute, 0,12 g. (1,3%) und Ausgangsprodukt I, Ausbeute, 1,27 g. (12,7%).

Danksagung.

Wir danken unseren Mitarbeitern Frau I. Gehrman, Herrn M. Leube und Herrn H.D. Reineke für die geschickte Durchführung der Experimente.

English Summary.

7-Chloro-1-methyl-2-chloromethyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine (I) is oxidized with potassium permanganate and chromic acid. The products of oxidation are discussed. With potassium permanganate in diluted hydrochloric acid the main product is the 7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-one 3, whereas with chromic anhydride/pyridine the additional oxidation at C₃ gains in weight and the N-methyl group is affected to a larger extent.

LITERATUR

- (1) Mitteilung II: E. Finner, F. Roskopf und W. Milkowski, *Eur. J. Med. Chem.*, **11**, 508 (1976).
- (2) Autor, an den Anfragen zu richten sind.
- (3) H. B. Henbest und A. Thomas, *J. Chem. Soc.*, 3032 (1957).
- (4) Mitteilung I: H. Liepmann, W. Milkowski und H. Zeugner, *Eur. J. Med. Chem.*, **11**, 501 (1976).
- (5) R. J. Fryer, G. A. Archer, B. Brust, W. Zally und L. H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **30**, 1308 (1965).
- (6) A. M. Felix, J. V. Early, R. J. Fryer und L. H. Sternbach, *J. Heterocyclic Chem.*, **5**, 731 (1968).
- (7) K. H. Wünsch, H. Dettmann und S. Schönberg, *Chem. Ber.*, **102**, 3891 (1969).
- (8) L. B. Chinn, "Selection of Oxidants in Synthesis" Marcel Dekker Inc., New York, 1971, S. 135-146.
- (9) L. H. Sternbach und E. Reeder, *J. Org. Chem.*, **26**, 4936 (1961).
- (10) Kali-Chemie AG, DT-PS 23 33 382; *Chem. Abstr.*, **82**, 171106m (1975).
- (11) M. Masui und H. Sayo, *J. Chem. Soc. (B)*, 1593 (1971).
- (12) R. Stewart in "Oxidation in Organic Chemistry", Part A, K. B. Wiberg, Ed., Academic Press, New York, N.Y., 1956, S. 1-68.
- (13) G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler und L. H. Saret, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 422 (1953).
- (14) Kali-Chemie AG, DT-OS 2221558; *Chem. Abstr.*, **80**, 27306t (1974).
- (15) A. Allais und J. Meier, French Patent 15 20 743; *Chem. Abstr.*, **71**, 49975b (1969).
- (16) R. B. Davis und L. C. Pizzini, *J. Org. Chem.*, **25**, 1884 (1960).
- (17) K. Boden, J. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.*, 39 (1946).