

Chirale 1,4-Benzodiazepine. I. Trennungsversuche von 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on und seinen N1-Me-Derivat

Šunjić, V.; Kajfež, F.; Kolbah, D.; Blažević, N.

Source / Izvornik: **Croatica Chemica Acta, 1971, 43, 205 - 213**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:091371>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



CCA-667

547.663.07

Originaler wissenschaftlicher Beitrag

Chirale 1,4-Benzodiazepine. I. Trennungsversuche von 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on und seinen N¹-Me-Derivat

V. Šunjić,* F. Kajfež,** D. Kolbah und N. Blažević

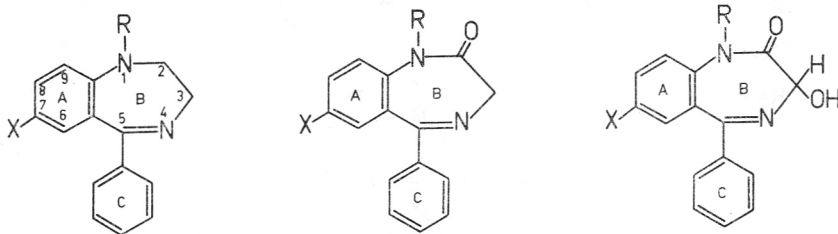
Compagnia di Ricerca Chimica SA.**, Chiasso, Schweiz, Institut für Chemie und Biochemie*, und pharmazeutisch-biochemische Fakultät, Universität in Zagreb, Zagreb, Kroatien, Jugoslawien

Eingegangen am 13. Mai 1971.

Darstellung und chromatographische Trennung von diastereomeren Ester des 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-ons mit Camphansäure werden beschrieben. Keine Enantiomeren von IIa und IIb konnten durch Hydrolyse der diastereomeren Paaren IVa, a' und IVb, b' isoliert werden, da eine Razemisierung unter den Versuchsbedingungen eintritt.

EINFÜHRUNG

Umfangreiche Untersuchungen über die Struktur-Wirkung Beziehungen in der Reihe von 1,4-Benzodiazepinen, dieser pharmakologisch und therapeutisch wichtigen Verbindungsklasse mit Wirkung auf das Zentralnervensystem (ZNS), haben gezeigt, welche molekulare Modifikationen diese Wirkung verändern und zu maximalen erwünschten Effekten führen¹. Die betrachteten Beziehungen haben jedoch vorwiegend den Einfluss von Substituenten in einem der Ringe (A, B oder C) verschiedener pharmakologisch wichtigen Systemen umfasst.

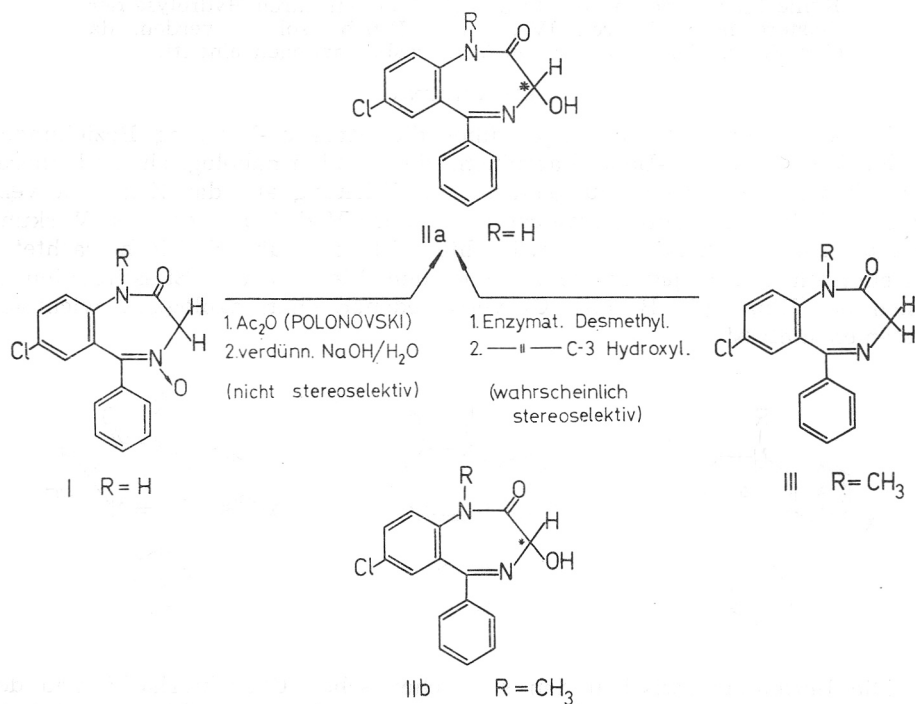


Die Beziehung zwischen den stereochemischen Charakteristika und der Wirkung auf das ZNS wurde bisher nicht untersucht, obwohl der komplizierte sterische Bau von 1,4-Benzodiazepinen in enger Beziehung zu ihrer Wirkung stehen sollte. Die Röntgenstrukturanalyse von 7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (generischer Name Diazepam) hat die genaue

** Sämtliche Korrespondenz an: F. Kajfež, Compagnia di Ricerca Chimica SA., Chiasso, Via Motta 18, Schweiz.

Struktur dieser Verbindung gesichert², die Konformationsanalyse von Ring B einiger anderen therapeutisch wichtigen Verbindungen wurde durch KMR durchgeführt³. Dabei wurde eine Struktur-Wirkung Beziehung jedoch nicht berücksichtigt. Chirale 1,4-Benzodiazepine wurden bisher weder synthetisiert noch pharmakologisch geprüft*. Klinische Anwendung haben 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (IIa, generischer Name Oxazepam) und sein N¹-Me-Derivat IIb (generischer Name Temazepam) gefunden, jedoch nur in der Razematform obwohl sie ein Chiralitätszentrum in Stellung 3 besitzen. Die optische Stabilität dieses Zentrums ist aber unter physiologischen Bedingungen fraglich, da es eine »aminalartige« Hydroxylgruppe und ein bewegliches Wasserstoffatom enthält.

Da keine Untersuchungen über den Molekularrezeptor und den Wirkungsmechanismus von 1,4-Benzodiazepinen durchgeführt wurden⁴, haben wir die Wirkungsbeziehung enantiomerer Verbindungen mit einem Chiralitätszentrum innerhalb des siebengliedrigen Ringes untersucht. Laut der Pfeifferschen Regel⁵, sollten Enantiomere von biologisch hochaktiven Verbindungen mit dem Chiralitätszentrum innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des »Pharmakophors«, eine hohe Stereoselektivität bezüglich ihrer Wirkung vorweisen. Diese Regel



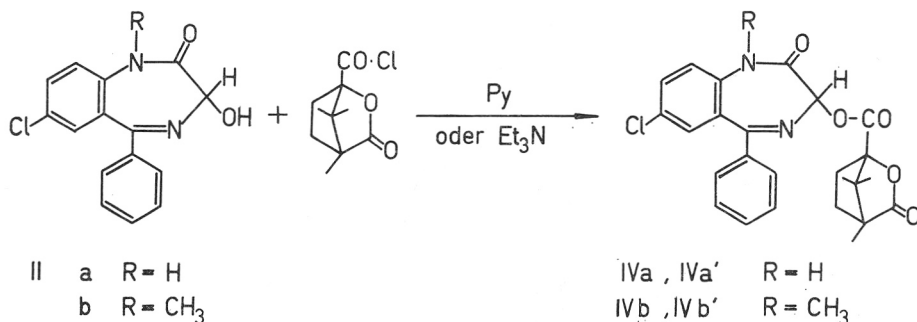
* Während der Vorbereitung des Manuscriptes wurde in *Chem. Abstr.* über eine Razematspaltung berichtet (Ger. Offen. 2,016.810; *Chem. Abstr.* 74, 2290 2a (1971), wo 3-(Carboxypropionyloxy)-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (mit dem Chiralitätszentrum in Stellung 3) über die Ephedrinsalze gespalten wurde; bei dem (+)-drehenden Enantiomer wurde eine stärkere pharmakologische Wirkung nachgewiesen.

konnte für manche Wirkungen am chiralen biologischen Substrat verallgemeinert werden⁶. Die Syntheseprodukte IIa und IIb können nur racemische Gemische darstellen; die Verbindung IIa und ihr Äther-Glukuronid, wurden als Biotransformationsprodukte von III identifiziert, wobei die Entstehung von nur einem Enantiomer durch eine stereospezifische enzymatische Reaktion vorausgesetzt werden könnte⁸.

Methylenprotonen in der Verbindungen III sind enantiotop durch internen Vergleich⁹ und das C-3 Atom stellt ein Prochiralitätszentrum dar. Trotz der Flexibilität des 1,4-Diazepinringes, welche an Hand von KMR Untersuchungen auch unter physiologischen Bedingungen angenommen werden kann, fixiert das Enzym III erstens als Substrat und »unterscheidet« dann die enantiotopen Protonen. Durch Hydroxylierung kann nur eines der Wasserstoffatome substituiert werden, obwohl die Chiralität des enzymatischen Produktes IIb und seines Glukuronids^{7d,e} bisher noch nicht nachgewiesen wurde.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Wir haben Trennungs — und Syntheseveruche mit in Stellung 3 chiralen 1,4-benzodiazepinen begonnen, weil die Chiralität dieses Zentrums biologisch am interessantesten zu sein scheint. Enantiomere von Verbindungen IIa und IIb wurden in ihre diastereomeren Ester mit der Camphansäure übergeführt. Diastereomergemische von Estern IVa, a' und IVb, b' konnten durch Säulen oder präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel getrennt werden.



Diastereotope Protonen am C³-Kohlenstoffatom in den isomeren Verbindungen IVa, a', bzw. IVb, b' konnten durch KMR-Spektren identifiziert werden. Die Verschiebungen für »vordere« und »hintere« Diastereomere (die Bezeichnungen auf Grund der Lage nach der chromatographischen Trennung) betrugen ca. 0.02 ppm für beide diastereomeren Paare. Gemäss der dünnsschichtchromatographischen Untersuchungen wurde die optische Reinheit der getrennten Diastereomeren auf 95% geschätzt. Durch die Hydrolyse von diastereomeren Estern konnte man jedoch keine Enantiomere von IIa und IIb erhalten: durch verschiedenen Hydrolyseversuche erhaltene Produkte zeigten keine Drehung innerhalb 356—578 nm. Nach wiederholter Veresterung mit Camphansäure und DCC konnten zwei getrennte Flecke im Dünnschichtchromatogramm nachgewiesen werden, was eine säure oder basenkatalysierte Razemisierung während der Hydrolyse wahrscheinlich macht.

Die säuren wie auch die basenkatalysierte Esterhydrolyse läuft schon bei Zimmertemperatur sehr schnell ab, während die durch Imidazol katalysierte

Hydrolyse bei höheren Temperaturen¹⁰ ein cyclisches Diamid, 7-Chlor-5-phenyl-4,5-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2,3-(1H)-dion, als Hauptprodukt liefert. Diese Verbindung entsteht auch durch längere Einwirkung von verdünnten Laugen auf IIa¹¹. Eine saure Hydrolyse im Methanol mit HCl ergab als Hauptprodukte die 3-Methoxy-Derivate Va und Vb. Durch eine unmittelbare Verätherung von der Verbindungen IIa und II b nach einem in der Patentliteratur beschriebenen Verfahren¹² konnte ihre Struktur bestätigt werden.

Durch die Veresterung des Hydrolysenproduktes von IVa mit o-Nitrobenzoesäure und DCC wurde eine Verbindung mit identischem IR-Spektrum und Smp. isoliert, wie von dem aus racemischer Verbindung IIa hergestellten Ester IVa. Dementsprechend ist das Hydrolyseprodukt von IVa ein Racemat von IIa. Die Isolierung der Ester IVa und IVb verläuft mit schlechten Ausbeuten, wenn man entweder Säurechlorid und Triäthylamin, oder DCC anwendet.

An Hand dieser Derivate könnte man die absolute Konfiguration am C-3 Atom entsprechend der sog. »Benzoatregel«¹³ voraussagen, allerdings mit vielen Vorbehalten, besonders wegen der Anwesenheit einer sehr starken Amplitude die von den inherent dissymmetrischen Chromophor stammt. Die CD-Kurven von Verbindungen IVa und IVa' (siehe Abb. 1.) sind vom enantiomorphen Typus, obwohl es sich um Diastereomere handelt, da der Einfluss der Lacton-

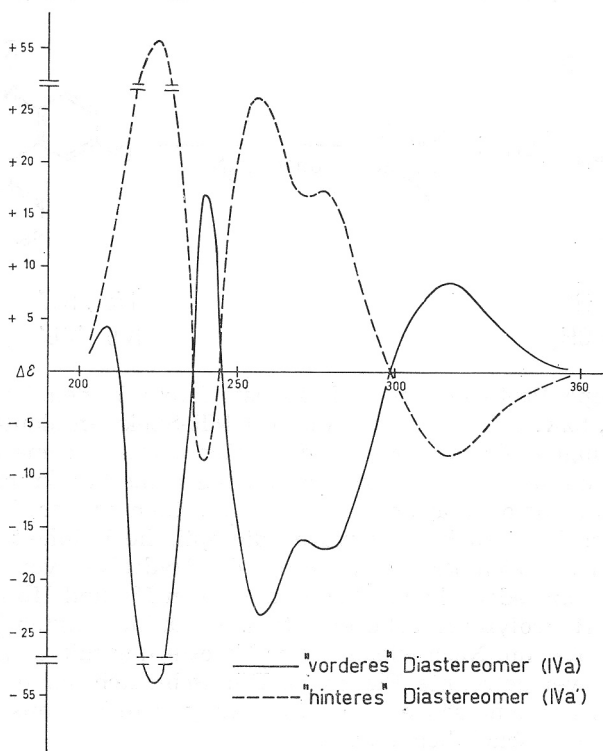


Abb. 1. CD Kurven der diastereomeren Camphansulfonate des 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-ons (IVa und IVa').

gruppe nicht sehr gross ist. Sie absorbiert erst um 220 nm, und so ist erst dort mit grösseren Abweichungen zu rechnen.*

Alle Versuche die Enantiotopie der Protonen in Stellung 3 von IIa durch die KMR-Methode in (+)- α -Phenyl-äthylamin als chiralem Lösungsmittel¹⁴ nachzuweisen, schlugen fehl. Im Temperaturintervall von 25—120° C konnte nur ein Singulett bei 5.02 ppm nachgewiesen werden. Mit dieselber Methode konnten wir auch nicht die interne Enantiotopie der C-3 Methylenprotonen in der Verbindung 7-Nitro-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (generischer Name Nitrazepam) bestätigen. Dieses 7-Nitroanaloge der Verbindung III wurde anstatt III gewählt, weil sein AB System der Methylenprotonen schon bei Zimmertemperatur zu einem Singulett entarten, während III denselbe Effekt erst oberhalb 100° C zeigt^{3a}. Das Ausbleiben einer messbaren diastereomeren Wechselwirkung mit dem chiralen Lösungsmittel kann man erklären durch die Unmöglichkeit verschiedene Gleichgewichtskonstanten für die diastereomeren Assoziationskomplexe gelöstes Stoff-Lösungsmittel in dem Fall der Enantiotopie durch internen Vergleich zu erreichen. Die Beweglichkeit der C-3 Protonen in Abhängigkeit von pH des Mediums, und zwar besonders unter den physiologischen Bedingungen, ist für die optischen Stabilität der untersuchten Verbindungen von besonderer Bedeutung; über diesen Untersuchungen werden wir in den nächsten Mitteilung berichten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeines

Die Smp. wurden auf dem Bötuis-Mikroheiztisch nach Koffler bestimmt und sind nicht korrigiert. Substanzproben zur Messung der Spektren und der spez. Drehung wurden ca. 2 Std. bei 0.01 Torr und Zimmertemperatur getrocknet. Die optischen Drehungen wurden mit einem Perkin-Elmer Polarimeter Modell 141 bei Temperaturen von 20—23° C gemessen. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer IR-Gitterspektrophotometer, Modell 125, gemessen. Die Aufnahme der KMR-Spektren erfolgte auf einem Varian High Resolution KMR-Spektrometer, Modell A-60, mit Tetramethylsilan als interner Standard. Angaben der chemischen Verschiebungen in δ -Werten; Abkürzungen; S — Singulett, D — Dublett, T — Triplett, M — Multiplett, J — Spin-Spin Kopplungskonstanten in Hz, H = Zahl der durch elektronische Integration ermittelten Wasserstoffatome des betreffenden Signals. Für die Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode diente Kieselgel der Fa. Merck, Darmstadt, Korngrösse 0.05—0.2 mm. Alle Fraktionen wurden dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurde Kieselgel HF₂₅₄ als Adsorbens verwendet, für die Präparationszwecke wurden Fertigplatten mit 2.0 mm Schichtdicke (Kieselgel HF₂₅₄) der Fa. Merck benutzt. Die Flecke wurden mit der UV-Lampe (λ = 254 nm) sichtbar gemacht.

Camphansäurechlorid wurde aus der natürlichen (+)-Camphorsäure (*puriss*, Fluka), über dem α -Bromcamphersäure-anhydrid, nach dem in der Literatur beschriebenen Verfahren in 40—50 g Mengen hergestellt¹⁵. Durch Sublimierung gereinigtes Produkt (0.01 Torr. 65—68°), hatte einen Smp. 68—70° C, $[\alpha]_{578} = -17.2^0$ (C = 1.05 in Dioxan).

Diastereomere Ester des 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-ons mit der Camphansäure (IVa, IVa')

In 100 ml abs. Pyridin wurde unter Rühren und Kühlen 5.70 g (0.02 Mol) IIa und 4.35 g Camphansäurechlorids gelöst, und 72 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen im Vakuum wurde Pyridin durch die Zugabe von 2 $\times$ 50 ml Benzol und nachträglichen Abdampfen vollständig beseitigt. Der Rückstand wurde

* Die Interpretation der Dichrogramme ist nicht einfach, da die Bandenanzuordnung sehr unsicher ist. Prof. G. Sznatzke, der die CD-Messungen durchgeführt hatte, schlug für das »vorderen« Diastereomer mit Vorbehalten eine 3S-Konfiguration vor. Die nähere Untersuchung von Vergleichsubstanzen ist im Gang.

an einer Säule von 600 g Kieselgel mit Benzol-Chloroform-Äthanol (5:5:1) als Eluationsmittel chromatographiert. Die Fraktionen 14—22 (100 ml pro Fraktion) enthielten 2.88 g (31% d. Th.) der Diastereomerengemisch. Laut KMR-Spektrum war das Verhältniss »vorderes« — »hinteres« Diastereomere ca. 3:2. Nach zweimaligen Umkristallisieren aus Petroläther-Benzol war der Smp. 153—158°. KMR (in CDCl_3)-charakteristische Singulets bei ca. 6.08 und 6.10 ppm. IR (KBr-Pressling)-kräftige Banden bei 3450, 3292, 3210, 1740, 1690, 1615, 1535, 1475, 1360, 1290, 1255, 1132, 1055, 835 cm^{-1} . $[\alpha]_{578} = +27.8^\circ$, $[\alpha]_{546} = 31.7^\circ$, $[\alpha]_{436} = +61.9^\circ$, $[\alpha]_{405} = +76.0^\circ$, $[\alpha]_{365} = 100.5^\circ$ ($C = 0.395$ in CHCl_3).

Anal. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_5$ (466.9) Ber.: C 64.31; H 4.96; N 6.00%
Gef.: C 64.62; H 4.83; N 5.80%

Trennung der diastereomeren Ester IVa und IVa'

An einer Stufensäule aus 4 Segmente à 60 cm (ϕ 50, 40, 28 und 18 mm) die 850 g Kieselgel enthielt, wurde 1500 mg der diastereomeren Gemisch getrennt. Die Elution mit einem Gemisch von Äther-Petroläther-Essigester (85:10:5) ergab in Fraktionen 18—26 (150 ml pro Fraktion) 375 mg des »vorderen« Diastereomeren IVa in Fraktionen 27—38 540 mg Gemisch, und in Fraktionen 39—52 580 mg des »hinteren« Diastereomeren IVa'.

»Vorderes« Diastereomere IVa — wurde weiter durch Umkristallisieren aus Äther-Petroläther gereinigt, Smp. 173—176°. IR (in KBr) — 3200, 3110, 3060, 2940, 1785, 1695, 1610, 1475, 1335, 1260, 1165, 1090, cm^{-1} . KMR (in CDCl_3) — charakteristisches Singulett bei 6.08 ppm. $[\alpha]_{578} = -61.8^\circ$, $[\alpha]_{546} = -71.0^\circ$, $[\alpha]_{436} = -127^\circ$, $[\alpha]_{405} = -136^\circ$, $[\alpha]_{365} = +8.8^\circ$ ($C = 0.680$ in CHCl_3).

»Hinteres« Diastereomere IVa' — wurde durch wiederholtes Chromatographieren mit einem Gemisch von Äther-Petroläther-Essigester (85:10:5) gereinigt. Das chromatographisch reine Produkt hatte einen Smp. von 159—162°. IR (KBr-Pressling) — 3210, 3090, 3065, 2940, 1745, 1690, 1620, 1540, 1475, 1320, 1260 cm^{-1} . KMR (in CDCl_3) — Charakteristisches Singulett bei 6.10 ppm. $[\alpha]_{578} = +89^\circ$, $[\alpha]_{546} = +101^\circ$, $[\alpha]_{436} = +187^\circ$, $[\alpha]_{405} = +210^\circ$, $[\alpha]_{365} = +155^\circ$ ($C = 0.665$ in CHCl_3).

Diastereomere Ester des 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-ons mit der Camphansäure (IVb, IVb')

In 60 ml abs. Pyridin wurde unter Rühren und Kühlen 2.89 g (0.01 Mol) IIb und 2.20 g Camphansäurechlorid gelöst. Danach wurde unter Eiskühlung 10 ml Triäthylamin zuge tropft und weiter 72 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen in Vakuum wurde der Rückstand durch die Zugabe von 2×50 ml Benzol und nachträglichem Abdampfen von Pyridin und Triäthylamin vollständig befreit. Das Diastereomerengemisch wurde durch Chromatographieren an einer Säule von 400 g Kieselgel isoliert. Unter Anwendung eines Gemisches von Benzol-Chloroform-Äthanol (15:15:1) als Eluationsmittel erhielt man in den Fraktionen 18—31 (50 ml pro Fraktion) 1.15 g der Diastereomerengemisch. Nach zweimaligen Umkristallisieren aus Benzol-Äther Smp. war 250—252°. KMR (in CDCl_3) — charakteristische Singulets bei 6.05 und 6.07 ppm. IR (KBr — Pressling) — kräftige Banden bei 1795, 1760, 1720 (breit), 1615, 1482, 1330, 1312, 1272, 1165, 1080—1110 (breit). $[\alpha]_{578} = +36.5^\circ$, $[\alpha]_{546} = +47.6^\circ$, $[\alpha]_{435} = +77.8^\circ$, $[\alpha]_{405} = +86^\circ$, $[\alpha]_{365} = +16.5^\circ$ ($C = 0.88$ in CHCl_3).

Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_5$ (480.9) Ber.: C 64.95; H 5.25; N 5.83%
Gef.: C 64.62; H 4.91; N 5.94%

Trennung der diastereomeren Ester IVb und IVb'

Auf drei Platten für präparative Dünnschichtchromatographie (20×20 cm, 2 mm Schichtdicke) wurde 100, 150 und 200 mg der diastereomeren Gemisch aufgetragen. Eluiert wurde viermal mit Äther-Petroläther (1.2:1.0), jedesmal mit einer Laufstrecke des Eluationsmittels von 16.5 cm^{10} . Eine bemerkbare Trennung der Zonen erfolgt nach der dritten Eluation. Die Zonen des »vorderen« (IVb) und »hinteren« (IVb') Diastereomeren wurden abgekratzt, und in einer kürzeren Säule (25×2 cm) mit 200 ml Methanol eluiert. Nach dem Abdampfen von Methanol wurde der Rückstand in 50 ml Methylenchlorid gelöst, ungelöstes Material abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft.

Das »vordere« Diastereomere (IVb) — Es wurden 165 mg des chromatographisch reinen Produktes gewonnen. Nach Umkristallisieren aus Äther-Petroläther hatte die Probe einen Smp. von 214—217°; KMR (in CDCl_3) 1.17 (S, 3H), 1.22 (S, 6H), 3.47 (S, 3H), 6.05 (S, 1H), 7.32—7.86 (M, 8H). IR (KBr-Pressling) — kräftige Banden bei 2960, 1795, 1755, (um 25 cm^{-1} zu den höheren Frequenzen, als bei »hinteren« Diastereomeren verschoben) 1690, 1610, 1475, 1445, 1395, 1326, 1252, 1100, 1075, 1065 cm^{-1} . $[\alpha]_{578} = -78.5^\circ$, $[\alpha]_{546} = -87.5^\circ$, $[\alpha]_{436} = -172^\circ$, $[\alpha]_{405} = -198.5^\circ$, $[\alpha]_{365} = -107^\circ$. (C = 0.28 in CHCl_3).

Das »hintere« Diastereomere (IVb') — Es wurde 225 mg des chromatographisch reinen Produktes erhalten. Nach den Umkristallisieren aus Äther-Petroläther hatte die Probe einen Smp. von 186—189°. KMR (in CDCl_3) — alle Peaks, ausser des Singuletts bei 6.07 ppm (diastereotopes Proton an C-3) entsprechen denen des »vorderen« Diastereomeren. IR (KBr — Pressling) — kräftige Banden bei 2960, 1795, 1730 (im Vergleich zu IVb um 25 cm^{-1} in Richtung niedriger Frequenz verschoben) 1690, 1610, 1457, 1445, 1398, 1326, 1310, 1280, 1260, 1110, 1065 cm^{-1} . $[\alpha]_{578} = +135.5^\circ$, $[\alpha]_{546} = +149^\circ$, $[\alpha]_{436} = +298^\circ$, $[\alpha]_{405} = +358^\circ$, $[\alpha]_{365} = +329^\circ$. (C = 1.08 in CHCl_3).

Hydrolyseversuche mit den diastereomeren Ester

A.) 200 mg von IVa wurde in 5 ml MeOH gelöst und unter Rühren eine Lösung von 100 mg KOH in 5 ml MeOH zugetropft. Laut den Dünnschichtchromatogramm wurde die Hydrolyse in etwa 10—15 Min. gefertigt. Danach tropfte man 50 ml eisgekühlte, 20%ige wässrige Lösung von NaAc, und extrahierte mit 3×100 ml Äther. Die getrocknete organische Phase wurde bei Zimmertemperatur eingengt und der Rückstand (125 mg) in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung zeigte keine bemerkbare Drehung. Nach dem Eindampfen und zweimaligen Umkristallisieren aus EtOH wurde 50 mg von Substanz (Smp. 199—201°) in 5 ml THF gelöst, und Drehung gemessen; man konnte wieder keine bemerkbare Drehung registrieren. Eine Mikromasstab-Probe mit etwa 5 mg des Reinproduktes wurde bei Zimmertemperatur mit 20 mg Camphansäure und ca. 10 mg DCC in THF verestert. Dünnschichtchromatographisch konnte man die Entstehung von Diastereomeren IVa und IVa' beweisen (nach dreimaliger Eluierung mit Äther-Petrolether-Essigester (85 : 10 : 5), Laufstrecke des Eluationsmittel jedesmal 7.5 cm., sieht man zwei getrennten Flecken mit den Laufstrecken von 5.1 und 4.5 cm.).

B.) In 5 ml 60%iges EtOH wurde 25 mg IVa gelöst, 2 mg Imidazol p.a. zugesetzt, und die Lösung unter Rückfluss erwärmt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt, wobei sich zeigte dass in den ersten 2 Std. nur kleine Menge von IIa entsteht, die nachträglich in ein neues Produkt übergeht, welcher mit jenem R_x — Werte stimmte, der durch die Erwärmung von IIa in 5%iger wässrigen NaOH bekommen wurde. Mit einer authentischen Probe von 7-Chloro-5-phenyl-4,5-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2,3(1H)-dion¹¹ konnte gezeigt werden, dass diese Verbindung nach 6—7 stündigen Erwärmen von IVa fast quantitativ entsteht.

C.) 80 mg von IVa' wurde in 3 ml wässriger Essigsäure (2 : 1) gelöst und dazu 3 Tropfen konz. HCl zugetropft. Die Hydrolyse war nach ca. 10—15 Min. beendet. Nach der Bearbeitung, ähnlich wie unter A., zeigte das Rohprodukt (35 mg/5 ml THF) keine bemerkbare Drehung. Die Veresterung wie unter A., deutete auf die Entstehung von diastereomeren Ester IVa und IVa' hin.

D.) 120 mg IVa wurde in 5 ml MeOH gelöst und 5 Tropfen konz. HCl zugesetzt. Dünnschichtchromatogramm (mit Benzol-Chloroform-Äthanol 5 : 5 : 1 als Eluationsmittel) zeigte dass eine Verbindung mit dem R_x — Wert um ca. 0.1—0.15 grösser als von IIa entsteht. Das Hauptprodukt wurde, nach der Neutralisation und Extraktion wie unter A. dünnschichtchromatographisch getrennt (20×20 cm Platte, 2 mm Schichtdicke) und aus Dioxan-Petroläther umkristallisiert — Smp. 255—257°.

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

Durch die Hydrolyse von IVa, nach der Methode D. hergestellte Verbindung mit dem Smp. 255—257° zeigte sich als Va. IR (KBr-Pressling) — kräftige Banden bei 3440, 3210, 1670, 1610, 1482, 1440, 1410, 1318, 1226, 1210, 1318, 1226, 1210, 1100, 350 cm^{-1} .

Anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (300.7) Ber.: C 63.89; H 4.35; N 9.32%

Gef.: C 64.88; H 4.51; N 9.57%

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

Diese Verbindung wurde durch methanolisch-salzsaure Hydrolyse von IVb' bekommen. Dieselbe Verbindung entsteht durch einfache Verätherung aus IIb nach in der Patentliteratur beschriebenen Verfahren;¹² Smp. 146—148° (Lit.¹² Smp. 146—147°) IR (KBr — Pressling) — kräftige Banden bei 1675, 1608, 1478, 1445, 1400, 1325, 1240, 1215, 1132, 1110, 825 cm⁻¹.

Anal. C₁₇H₁₅ClN₂O₂ (314.7) Ber.: C 64.87; H 4.81; N 8.90%
Gef.: C 64.76; H 4.97; N 8.69%

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

Zu 5 ml eisgekühlten Thionylchlorid gab man unter Rühren 502 mg (3.0 mMol) o-Nitrobenzoesäure. Die entstandene klare Lösung wurde 1 Std. zum Sieden erhitzt und anschliessend im Vakuum von überschüssigen Thionylchlorid befreit. Das rohe Säurechlorid wurde in 10 ml abs. Pyridin gelöst und zur eisgekühlten Lösung wurde 800 mg (2.80 mMol) IIa, gelöst in 10 ml Pyridin, zugetropft. Nach 72 Std. Rühren bei Raumtemperatur und 8 Std. Erwärmen am Wasserbad konnte noch eine grössere Menge von nichtreagiertem IIa nachgewiesen werden. Nach dem Abdampfen von Pyridin im Vakuum, wurde IIa aus dem Rückstand säulenchromatographisch isoliert, (90 g Kieselgel; Benzol-Chloroform-Äthanol 5:5:1). Isoliert wurden 320 mg des Rohproduktes, Smp. 250—256° Nach dem Umkristallisieren aus i-BuOH Smp. 255—258° UV (in Äthanol) λ max 258 nm (log ε 3.74).

Anal. C₂₂H₁₄ClN₃O₅ (435.8) Ber.: C 60.63; H 3.24; N 9.65%
Gef.: C 60.58; H 3.46; N 9.35%

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

Zu einer Lösung von 900 mg (3.0 Millimol) IIb und 502 mg (3.0 Millimol) o-Nitrobenzoesäure in 25 ml abs THF wurde 930 mg (4.5 Millimol) DCC in 10 ml THF zuge tropft. Nach 48 Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde 0.5 ml Essigsäure zugesetzt und das ausgefallene Harnstoffderivat abgesaugt. Dann wurde das Filtrat eingedampft und Vb säulenchromatographisch isoliert (90 g Kieselgel, Benzol-Chloroform-Äthanol 5:5:1). Es wurde 750 mg Vb bekommen, Smp. 153—155°. UV (in Äthanol) λ max 252 nm (log ε 3.91).

Anal. C₂₃H₁₆ClN₃O₅ (449.8) Ber.: C 61.41; H 3.58; N 9.34%
Gef.: C 61.73; H 3.70; N 9.50%

Herrn Prof. G. Snatzke, Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn, danken wir für die Aufnahme und Diskussion der Dichrogrammen. Für die freundliche Überlassung von einem Vergleichspräparat des Camphansäurechlorids, wie auch für wertvolle Hinweise für seine Synthese danken wir Herrn Dr. H. Gerlach Lab. für org. Chemie, ETH Zürich, bestens. Herrn Dr L. Klasinc, Institut »Rudjer Bošković« Zagreb, danken wir für die wertvolle Diskussion während der Vorbereitung des Manuskriptes. Die KMR-Spektrometrische Angaben verdanken wir Frau Ing. J. Mühl, Forschungsinstitut OKI, Zagreb.

LITERATUR

1. a. L. H. Sternbach, L. O. Randall, R. Banziger und H. Lehr, in *Drugs Affecting the Central Nervous System* (A. Burger, Ed.), Marcel Dekker Inc., N. Y., 1968, S. 237—264.
b. A. V. Bogatskii, J. I. Vihlaev, S. A. Andronati, T. A. Kligul, T. K. Tschumatschenko und Z. I. Zilina, *Khim-Farm. Zh.* 4 (1970) 5.
c. L. H. Sternbach, *Angew. Chem.* 83 (1971) 70.
2. P. Zeller, in einem Vortrag, der am European Meeting on Medicinal Chemistry, Brussels, Sept. 1970., gehalten wurde.

3. a. P. Nuhn und W. Bley, *Pharmazie* **22** (1967) 532.
 b. W. Bley, P. Nuhn und G. Bendorf, *Arch. Pharm.* **301** (1968) 444.
 c. W. Sade, *Arch. Pharm.* **302** (1969) 769.
4. a. G. Zbinden und L. O. Randall, in *Advances in Pharmacology* (S. Garattini und P. A. Shore, Eds.), Vol. 5, Academic Press, N. Y. 1967, S. 213—291.
 b. F. J. Petracek, in *Principles of Psychopharmacology* (W. G. Clard und J. del Giudice, Eds.), Academic Press N. Y. 1970, S. 159—178.
 c. L. Galzinga, *FEBS Letters* **3** (1969) 97.
5. C. C. Pfeiffer, *Science* **124** (1956) 29.
6. E. J. Ariens, in *Advances in Drug Research*, (N. Y. Harper und A. B. Simmonds, Eds.) Vol. 3, Academic Press, N. Y. 1970, S. 235—283.
7. a. J. A. de Silva, B. A. Koechlin und G. Rader, *J. Pharm. Sci.* **55** (1966) 692.
 b. D. E. Schwartz, M. Vecchi, A. Ronco und K. Kaiser, *Arzneimittel-Forsch.* **16** (1966) 1109.
 c. J. Kvetina, F. Marrucci und R. Fanelli, *J. Pharm. Pharmacol.* **20** (1968) 807.
 d. S. S. Walkenstein, R. Wiser, C. H. Gudmundsen, H. B. Kimmel und R. A. Corradino, *J. Pharm. Sci.* **53** (1969) 1181.
 e. H. Pelzer und D. Mass, *Arzneimittel-Forsch.* **19** (1969) 1652.
8. R. Bentley, in *Molecular Asymetry in Biology*, Acad. Press. N. Y. — London, 1969, S. 69—144.
9. K. Mislow und M. Raban, in *Topics in Stereochemistry*, (N. L. Allinger und E. L. Eliel, Eds.) Vol. 1, Wiley (Interscience), New York 1967, S. 1.
10. J. H. Looker, M. J. Holm, J. L. Minor und S. A. Kagal, *J. Heterocycl. Chem.* **1** (1964) 253.
11. S. C. Bell und S. J. Childress, *J. Org. Chem.* **27** (1962) 1691.
12. Belg. Pat. 629, 227, 28 Oct. 1963; *Chem. Abstr.* **60** (1964) 13262 d.
13. U. Nagai und H. Iga, *Tetrahedron* **26** (1970) 725.
14. T. G. Berlingame und W. H. Pirkle, *J. Amer. Chem. Soc.* **88** (1966) 4294.
15. a. O. Aschan, *Chem. Ber.* **27** (1894) 3504.
 b. H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **51** (1968) 1587.
16. H. Halpaap, *Chem. Ingr-Tech.* **35** (1963) 488.

IZVOD

Kiralni 1,4-benzodiazepin. I. Pokušaj odjeljivanja 1-klor-1,3-dihidro-3-hidroksi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona i njegovog N¹-Me-derivata

V. Šunjić, F. Kajfež, D. Kolbah i N. Blažević

Opisani su priprava i kromatografsko razdvajanje diastereomernih estera 1-klor-1,3-dihidro-3-hidroksi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona i njegovog N¹-Me-derivata s kamfan kiselinom. Međutim, nije se uspjelo dobiti enantiomere spojeva IIa i IIb hidrolizom diastereomernih parova IVa, a' i IVb, b' budući da je dolazilo do racemizacije u svim ispitivanim uvjetima.

COMPAGNIA DI RICERCA CHIMICA SA.

CHIASSO, ŠVICARSKA

INSTITUT ZA ORGANSKU KEMIJU I BIOKEMIJU

I

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

UNIVERZITET U ZAGREBU

Primljeno 13. svibnja 1971.