

Quantitative [1,3,2,3]-Eliminierung von Wasser aus Oxazepam

Gerd Kaupp* und Bernd Knichala

Fachbereich Chemie – Organische Chemie – der Universität Oldenburg,
Postfach 2503, D-2900 Oldenburg

Eingegangen am 23. Januar 1984

Das 1,4-Benzodiazepin-Derivat **1** (Oxazepam) spaltet bei 150 °C Wasser ab und bildet quantitativ den Chinazolin-Aldehyd **2**. Die Reaktion wird als [1,3,2,3]-Eliminierung klassifiziert und mechanistisch gedeutet. Deuterierungsversuche belegen, daß das an C-3 gebundene H von **1** in der Formylgruppe von **2** erscheint. Das *O*-Acetyl-Derivat **3** des Alkohols **1** zerstetzt sich unselektiv erst bei höherer Temperatur, ohne daß der Aldehyd **2** nachgewiesen werden kann.

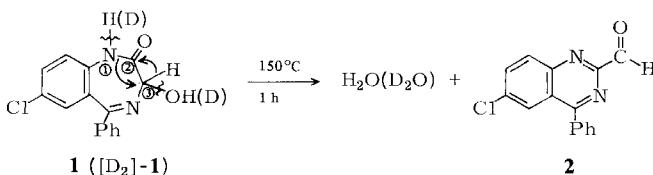
Quantitative [1,3,2,3]-Elimination of Water from Oxazepam

Upon heating to 150 °C, the 1,4-benzodiazepine derivative **1** (oxazepam) eliminates water to form the quinazolinecarbaldehyde **2** quantitatively. This reaction is termed a [1,3,2,3]-elimination and is discussed mechanistically. Deuterium labelling experiments establish the appearance of the hydrogen, which had been bond to C-3 in **1**, in the carbaldehyde group of **2**. The *O*-acetyl derivative **3** of the alcohol **1** is decomposed unselectively at higher temperatures, with no **2** being detectable.

Dehydratisierungen verlaufen häufig mit Umlagerungen. So lassen sich bei den säuerkatalysierten Wasserabspaltungen aus Alkoholen mit Wagner-Meerwein-Umlagerungen und bei der sog. Pinacolumlagerung¹⁾ [1,2,1]- bzw. [1,2,3]-Eliminierungen²⁾ unterscheiden, und aus 1,3-Dihydroxyaceton entsteht Methylglyoxal³⁾ durch [1,2,4]-Eliminierung²⁾ von Wasser. Noch kompliziertere Reaktionstypen sind von α -Hydroxysäureamiden zu erwarten. Durch Wasserabspaltung sollten sich α -Iminoaldehyde bilden können. Die Verbindung **1** reagiert beim Erhitzen quantitativ in diesem Sinne.

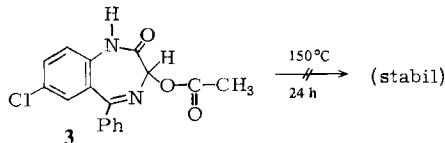
Pyrolyse von Oxazepam (**1**)

Das Psychopharmakon Oxazepam (Serax®, Adumbran®) (**1**)⁴⁾ spaltet bei 150 °C unkatalysiert Wasser ab und bildet quantitativ den Aldehyd **2**. Setzt man anstelle von **1** das am Stickstoff und Sauerstoff deuterierte $[D_2]$ -**1** ein, so wird gleichfalls quantitativ **2** (ohne Deuterium in der Formylgruppe) erhalten.



Diese überraschend glatt verlaufende ringverengende Eliminierung mit Umlagerung wird übersichtlich als [1,3,2,3]-Eliminierung klassifiziert, weil insgesamt je ein Substituent aus den Positionen 1 und 3 abgespalten wird (erste und letzte Ziffer) und dies mit der Wanderung eines Substituenten (H) von 3 nach 2 sowie eines Substituenten (Aminrest) von 2 nach 3 verbunden ist. Die Stellung der elektropositiveren Abgangsgruppe (H) wird dabei möglichst niedrig indiziert und deren Austritt an erster Stelle benannt.

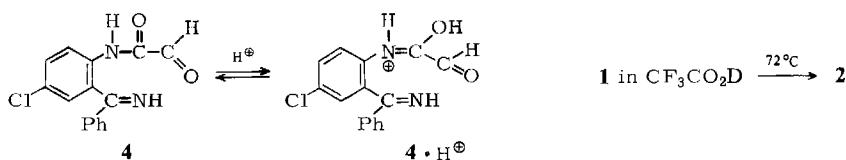
Die Konstitution von **2** ergibt sich aus den Spektren (s. exp. Teil) und dem Vergleich mit Literaturdaten^{5,6)}. Das Produkt **2** ist unter den Reaktionsbedingungen stabil und zersetzt sich erst bei höheren Temperaturen.



Im Gegensatz zu **1** ist dessen *O*-Acetyl-Derivat **3**⁷⁾ unter den Pyrolysebedingungen völlig stabil, d. h. eine denkbare Essigsäureabspaltung aus **3** ist gegenüber der Wasserabspaltung aus **1** erschwert. Bei höheren Temperaturen (230 °C) tritt unselektive Zersetzung von **3** ein. Ob dabei zunächst **2** gebildet wird, ist nicht sicher, da dieses bei 230 °C nicht überlebt (s. exp. Teil).

Säurekatalyse

Oxazepam (**1**) liefert den Aldehyd **2** auch beim Kochen in Essigsäure (64%)⁶⁾ und in verdünnter Salzsäure (22%)⁵⁾. Dies wurde über das Ringöffnungszwischenprodukt **4** formuliert^{6,8)}, das anschließend möglicherweise über das Iminiumsalz **4 · H[⊕]** so schnell zum 6-Ring cyclisiert (anschließend irreversible Wasserabspaltung zu **2**), daß keine Hydrolyse der vermutlich phenylog donorstabilisierten Iminogruppe von **4** konkurriert. Wir erhitzen **1** in Deuteriotrifluoroessigsäure (Sdp. 72 °C) und erhielten dabei ebenfalls **2** mit geringer Ausbeute. Es entsteht kein an der Formylgruppe deuteriertes **2** (¹H-NMR-Integration) und auch bei Gegenwart von schwerem Wasser kein *N,N*-Dideutero-2-amino-5-chlorbenzophenon. Es fällt auf, daß bei diesem Mechanismus auch **4 · H[⊕]** offenbar keine Iminogruppenhydrolyse und Decarbonylierung erfährt. Damit muß vorläufig offen bleiben, ob nicht ein Mechanismus ohne Ringöffnung zutrifft. In Frage kämen durch Protonierungen erleichterte Reaktionen über **1**, **7** oder **8** (s. unten), da auch dort im Deuterierungsexperiment kein Deuterium in die Aldehydgruppe eingebaut wird.

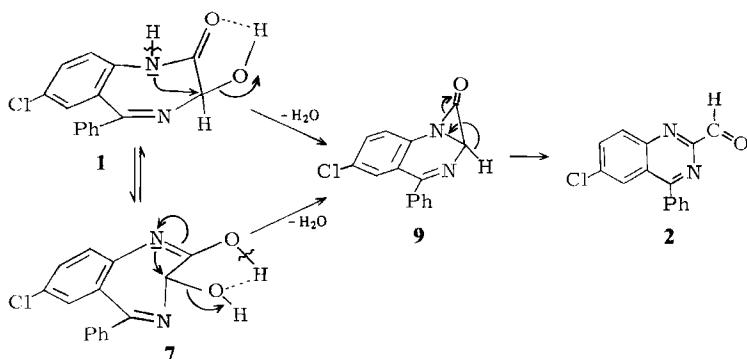
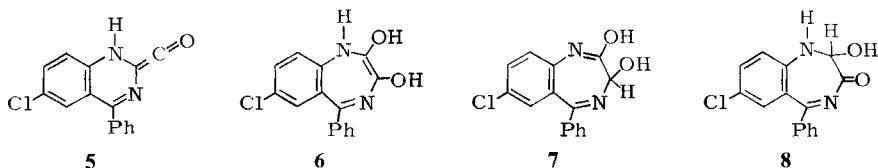


Wegen verringriger Ausbeuten sind die katalysierten Reaktionen ohne präparative Bedeutung. Von mechanistischem Interesse ist aber noch die Beobachtung, daß **1** in

Deuteriotrifluoressigsäure bei Raumtemperatur sein 3-H (Signal bei $\delta = 5.76$) nicht austauscht.

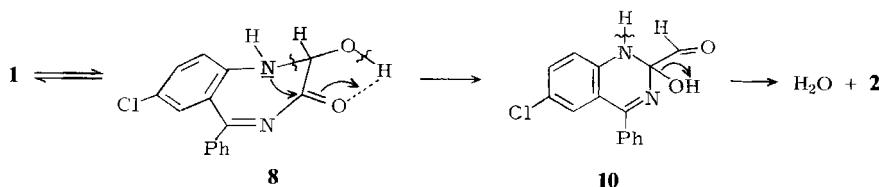
Mechanistische Betrachtung

An der Konstitution des Tautomeren **1** lassen auch die zusätzlichen spektroskopischen Daten des exp. Teils keinen Zweifel. Da bei der Thermolyse von $[D_2]$ -**1** in Benzol und Deuteriotrifluoressigsäure kein Deuterium in die Aldehydgruppe eingebaut wird, ist sicher, daß **1** keine [1,2,1]-Eliminierung²⁾ zu **5** mit nachfolgender 1,3-H-Verschiebung eingeht. Auch das tautomere Endiol **6** kommt als Zwischenprodukt nicht in Frage. Es muß jedoch offen bleiben, ob **1** oder dessen energiereichere Tautomere **7** und **8**, die bei 150 °C (Benzol) oder 72 – 75 °C (Deuteriotrifluoressigsäure) möglicherweise im Gleichgewicht vorliegen, die reagierenden Spezies bei der Ringverengungsreaktion darstellen.



Bei **1** und noch besser bei **7** bestehen laut Molekülmodell geometrisch günstige Voraussetzungen für die Bildung des α -Lactam-Intermediats **9**. Dieses sollte sich anschließend mit einer naheliegenden – wenn auch bisher bei α -Lactamen offenbar noch nicht beobachteten⁹⁾ – Umlagerung stabilisieren können. Trotz ihrer Plausibilität (α -Lactame haben offenbar keine besondere Neigung zur Decarbonylierung⁹⁾), lassen die Mechanismen jedoch nicht ohne weiteres vorhersehen, daß das *O*-Acetyl-Derivat **3** deutlich stabiler ist als **1**. Es liegt daher auch nahe, einen Ringverengungsmechanismus über das energiereiche Tautomere **8** zu diskutieren. Das α -Hydroxycarbonylamid **1** sollte entsprechend zahlreichen α -Hydroxyketonen¹⁰⁾ zu **8** umlagern können (auf Kosten einer Arylamidcarbonylgruppe entsteht eine Diarylmethanimin-konjugierte Carbonylgruppe). Dabei wandert der Wasserstoff von Position 3 nach Position 2 und ein Austausch mit den O – H- oder N – H-Protonen ist nicht zu befürchten. Die Aminogruppe

in **8** erscheint dann auch aus geometrischen Gründen prädestiniert, die konjugierte Carbonylgruppe anzugreifen. Die Carbonylgruppe übernimmt das Hydroxylproton und durch Spaltung der C – N-Bindung entsteht **10**, welches durch Wasserabspaltung das Chinazolin-Derivat **2** bildet.



Da bei allen Formulierungen vermutlich förderliche Wasserstoffbrücken vorauszu setzen sind, läßt sich damit keine Entscheidung herbeiführen. Es ist jedoch angesichts geringer Acidität von **1** und vermutlich geringer Basizität von **4** nicht zu erwarten, daß eine rein thermische Reaktion von **1** über **4** und **4 · H[⊕]** verlaufen würde¹¹⁾.

Anmerkungen

Bei den Pyrolysen von **1** und **3** liegt der seltene Fall vor, daß ein Alkohol unkatalysiert leichter eliminiert als sein *O*-Acetyl-Derivat. Es zeigt sich, daß auch sehr komplizierte Eliminierungen zu empfindlichen Produkten (Iminoaldehyd-Synthese) quantitativ verlaufen können. Dabei werden erneut¹²⁾ die Schwierigkeiten bei mechanistischen Interpretationen deutlich, wenn mehrere energiereichere Tautomere denkbar sind, über deren jeweils reaktive Konformere (günstige Orientierung der reagierenden Zentren zueinander) die chemische Umwandlung ablaufen kann, auch wenn diese reaktiven Spezies nur in minimaler Stationärkonzentration vorliegen¹³⁾. Selbst wenn sich durch spezielle Techniken einzelne Möglichkeiten, wie hier die Beteiligung des Endiols **6**, ausschließen lassen, erscheint es dennoch ratsam, für Klassifizierungszwecke die stabilen Edukte und Produkte heranzuziehen und die insgesamt ablaufenden Umwandlungen zu bezeichnen. Dies hat den Vorteil, daß z. B. die Reaktion von **1** als [1,3,2,3]-Eliminierung klassifiziert und mit anderen Reaktionstypen verglichen werden kann, bevor alle mechanistischen Möglichkeiten endgültig entschieden sind, und daß die katalysierten Umsetzungen ebenso klassifiziert werden können.

Bei derartigen Klassifizierungen komplizierter Eliminierungen muß zunächst erkennbar sein, von welchen relativen Positionen des Edukts die Gruppen abgespalten werden, und von welchen relativen Positionen Substituenten zu welchen Zielpunkten wandern. Über die zeitliche Abfolge wird nichts ausgesagt. Die mechanistische Suche nach plausiblen Zwischenprodukten wird gefördert.

Im vorliegenden Fall erklärt sich die bei rein thermischer Reaktionsführung quantitative [1,3,2,3]-Eliminierung von Wasser aus **1** teilweise mit der Aufgabe von Ringspannungsenergie bei der Ringverengung. Der empfindliche Aldehyd **2** überlebt bei verhältnismäßig niedriger Temperatur in Gegenwart des neutralen Spaltprodukts Wasser. Die bei säurekatalysierter Durchführung der Eliminierung geringere Ausbeute an **2** legt nahe, weitere α -Hydroxycarbonsäure-Derivate unkatalysiert zu konjugierten Aldehyden umzusetzen.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Experimentiertechnik, reversed phase HPLC (LiChrosorb RP 18, 10 μm) und spektroskopische Messungen s. Lit.²⁾. – NMR-Spektren: Bruker WP-80.

7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Oxazepam) (1): Darstellung nach Lit.⁷⁾; Schmp. 199–200°C (Zers.) (Lit.⁷⁾ 203–204°C). – UV, IR: vgl. Lit.⁴⁾. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 10.8 (1H, br. s, NH); 7.8–7.1 (8H); 6.30 (1H, d, J = 8.5 Hz); 4.78 (1H, d, J = 8.5 Hz); ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 8.1–7.5 (8H); 5.76 (1H, s). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): δ = 178.0 (s); 170.1 (s); 141.1 (d); 139.7 (d); 139.1 (s); 136.3 (d); 135.7 (s); 134.0 (2 C, d); 132.0 (2 C, d); 131.6 (s); 126.5 (d); 124.6 (s); 80.4 (d). – MS (70 eV): m/e = 289 (2.53%), 288 (11.39), 287 (8.90), 286 (M^+ , 35.54), 285 (4.94), 268 (11, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 257 (100, $\text{M} - \text{CHO}$), 241, 229, 194, zusätzlich alle Fragmente von 2.

Deuterierung von 1

a) *In Acetonitril:* Die Lösung von 40 mg (0.14 mmol) 1 in 10 ml wasserfreiem (P_2O_5) Acetonitril wird mit 2 ml D_2O versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittelgemisch wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand 4 h bei 80°C/5 · 10⁻⁴ Torr getrocknet. Schmp. 199–200°C. Aus dem Massenspektrum wird der Deuterierungsgrad unter Vernachlässigung von Isotopeneffekten unter Zuhilfenahme des MS von 1 abgeschätzt: $1/[\text{D}_1]\text{-1}/[\text{D}_2]\text{-1}$ = 10:62:28. Das Pyrolyseergebnis zeigt, daß das in Position 3 gebundene H nicht ausgetauscht wurde (wegen Schwerlöslichkeit ist keine Gehaltsbestimmung mittels $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 möglich). – MS (70 eV): m/e = 291 (6.0%), 290 (24.6), 289 (38.8), 288 (72.4), 287 (100.0), 286 (26.7), 285 (6.2).

b) *In Deuteriotrifluoressigsäure:* 10 mg 1 werden in $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ (99% D, Merck, Uvasol) gelöst. Das $^1\text{H-NMR}$ -Signal bei δ = 5.76 (1H, s) (s. oben) ist bei 20–25°C während mindestens 1 Woche stabil (unverändertes Integrationsverhältnis), d. h. es tauschen nur die am N und O gebundenen H gegen D aus.

6-Chlor-4-phenyl-2-chinazolincarbaldehyd (2): 1.0 g (3.5 mmol) 1 und 2.0 ml Benzol werden in einem evakuierten Pyrexrohr abgeschmolzen und 1 h auf 150°C erhitzt. Nach Öffnen des Rohres lassen sich mittels Dräger-Röhrchen weder CO, noch CO_2 , noch HCN nachweisen. Die gelbe Lösung wird eingedampft: 940 mg (100%) Kristalle, Schmp. 173–175°C. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch läßt sich nur 2 nachweisen. Durch Kristallisation aus Benzol werden 840 mg (89%) 2 vom Schmp. 176°C (Lit.⁵⁾ 177–178°C) gewonnen. Die Mutterlauge enthält überwiegend 2 und höchstens 20 mg an unbekannten Nebenprodukten. – UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (ε) = 249 (30700), 308 (9000), 317 (sh, 8600), 332 (sh, 6850); (CH_3OH): 231, 266, 273 (sh), 286 (sh), 326 nm. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 10.31 (1H, s); 8.35–8.1 (2H); 8.1–7.5 (6H); ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$): 10.61 (0.1 H, s); 10.14 (0.9 H, s); 8.7–8.4 (3H); 8.1–7.7 (5H) (vermutlich zwei verschiedene Salze von 2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 191.6 (d); 169.0 (s); 155.2 (s); 149.7 (s); 136.2 (s); 135.9 (s); 135.6 (d); 131.8 (d); 130.8 (d); 130.0 (2 C, d); 128.9 (2 C, d); 126.1 (d); 124.0 (s). – MS (70 eV): m/e = 268 (100%, M^+), 267 (80), 239 (67), 233 (66), 205 (61), 177 (17).

Darstellung von 2 aus deuteriertem 1: 20 mg deuteriertes 1 wird mit ca. 50 mg trockenem (LiAlH_4) Benzol in einem ausgeglühten und i. Vak. erkalteten Pyrexrohr abgeschmolzen und 1 h auf 150°C erhitzt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse ergibt quantitative Bildung von 2. Das Integrationsverhältnis Aldehyd-H/Aromaten-H beträgt 1:8 im Rahmen einer Fehlergrenze von 5%.

Versuchter H/D-Austausch bei 2: Die $^1\text{H-NMR}$ -Probe in $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ wird 2 h auf 72°C erhitzt. Das Integrationsverhältnis der Aldehyd-H und Aromaten-H bleibt unverändert 1:8.

Thermische Zersetzung von 2: 20 mg (0.075 mmol) 2 werden in einem evakuierten Pyrexrohr 1 h auf 230 °C erhitzt. Es entsteht eine braune schwerlösliche Masse (Schmp. > 230 °C). Mittels ¹H-NMR und HPLC (80% CH₃OH) läßt sich kein 2 mehr nachweisen.

Umsetzung von 1 mit Deuteriotrifluoressigsäure: 20 mg (0.070 mmol) 1 werden in einem 5-mm-NMR-Rohr in CF₃CO₂D (99% D, Merck, Uvasol) gelöst und 6 h bei einer Badtemp. von 75 °C erhitzt. Nach dem ¹H-NMR-Spektrum entstehen 6 mg (32%) 2 neben nicht identifizierten Produkten. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wird 2 schichtchromatographisch und durch Koinjektion bei der HPLC (80% CH₃OH) identifiziert. Die entsprechende Umsetzung in CF₃CO₂D, dem 1 Vol.-% D₂O zugesetzt wurde, liefert 2 mit ca. 15% Ausbeute. Auch hier läßt sich mittels ¹H-NMR, DC und HPLC kein (*N,N*-Dideuterio-) 2-Amino-5-chlorbenzophenon nachweisen. Dasselbe gilt für die entsprechende Umsetzung von 2 (200 mg, 0.70 mmol) in Trifluoressigsäure (3 ml).

Pyrolyse von 3-Acetoxy-7-chlor-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (3): 20 mg (0.060 mmol) 3 und 0.80 ml trockenes (LiAlH₄) Benzol werden in einem ausgeglühten Pyrexrohr i. Vak. abgeschmolzen und anschließend erhitzt. Das Reaktionsgut wird nach Abdampfen des Lösungsmittels ¹H-NMR-spektroskopisch und mittels HPLC (80% CH₃OH) untersucht: 24 h 150 °C, 1 h 180 °C und 1 h 200 °C führen zu keiner Veränderung von 3. 1 h 230 °C (Schmelze i. Vak. ohne Benzol) führt zur vollständigen Zersetzung von 3 zu zahlreichen unbekannten Produkten. In *keinem* Fall ist 2 nachweisbar.

- 1) Methoden der organischen Chemie (*Houben-Weyl-Müller*), 4. Aufl., Bd. VII/2a, S. 927 ff., Thieme, Stuttgart 1973.
- 2) G. Kaupp, Chem. Ber. **117**, 1643 (1984).
- 3) O. Meyerhof und K. Lohmann, Biochem. Z. **271**, 89 (1934); Z. Dische und S. S. Robbins, ebenda **274**, 43; 304 (1934); H. O. L. Fischer und L. Feldmann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **62**, 854 (1929).
- 4) C. M. Shearer und C. R. Pilla, Anal. Profiles Drug Subst. **3**, 441 (1974).
- 5) L. H. Sternbach, E. Reeder, A. Stempel und A. I. Rachlin, J. Org. Chem. **29**, 332 (1964).
- 6) S. C. Bell und S. J. Childress, J. Org. Chem. **29**, 506 (1964).
- 7) S. C. Bell und S. J. Childress, J. Org. Chem. **27**, 1691 (1962).
- 8) G. A. Archer und L. H. Sternbach, Chem. Rev. **1968**, 747.
- 9) I. Lengyel und J. C. Sheehan, Angew. Chem. **80**, 27 (1968); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **7**, 25 (1968); photochemische Decarbonylierung: J. C. Sheehan und M. Mehdi Nafissi-V., J. Am. Chem. Soc. **91**, 1176 (1969).
- 10) Lit. 1), S. 1117 ff.
- 11) Auch das Methylimino-Derivat von 1⁵⁾ [das ist 1 mit NCH₃ anstelle des Carbonyl-O bzw. 7 mit NHCH₃ anstelle von 2-OH; Schmp. 204 °C, Zers.; UV(CH₃OH): $\lambda_{\text{max}} = 346 \text{ nm}$] erfährt beim Erhitzen (150 °C in Benzol oder kurzes Schmelzen i. Vak.) die [1,3,2,3]-Eliminierung von Wasser unter Bildung von 6-Chlor-2-(*N*-methyliminoethyl)-4-phenylchinazolin [das ist 2 mit NCH₃ anstelle von O; Schmp. 158 °C (Lit.⁵⁾ 155 – 156 °C); UV(CH₃OH): $\lambda_{\text{max}} = 242.5, 285$ (sh), 300 (sh), 330, 335 nm (sh)]. 2 wird unter diesen Bedingungen laut HPLC-Analyse nicht gebildet.
- 12) G. Kaupp, D. Hunkler und I. Zimmermann, Chem. Ber. **115**, 2467 (1982).
- 13) Es erscheint naheliegend, daß die Racemisierung von (*R*)- bzw. (*S*)-1 an Glasoberflächen [G. Blaschke und H. Markgraf, Chem. Ber. **113**, 2031 (1980)] nicht wie postuliert über 4, sondern eher über das Tautomere 8 verläuft.

[16/84]