

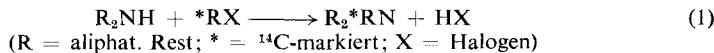
BIBLIOGRAPHY

1. MORÁVEK, J., NEJEDLY, Z. — *Chem. & Ind.* : 530 (1960).
2. ZIEGLER, J. B., SHABICA, A. C., SONENBERG, M. — *J. Org. Chem.*, **23** : 154 (1958).
3. ELION, G. B., HITCHINGS, G. H. — *J. Amer. Chem. Soc.*, **77** : 1676 (1955).
4. BEAMAN, A. G. — *J. Amer. Chem. Soc.*, **76** : 5633 (1954).
5. STANFORD, V. G., *J. Chromat.*, **15** : 1, D 12 (1964).
6. CHIOTAN C., ZAMFIR, I., SZABO, M. — *Rev. Roumaine Chim.*, **9** : 191 (1964).
7. CHIOTAN, C., ZAMFIR, I. — *Rev. Roumaine Chim.*, **11** : 961 (1966).
8. GURIANOVA, E. N. — « Sbornik Trudov Sesii Akad. Nauk SSSR po Mirnomu Ispolzovanii Atomnoi Energii » OHNM 270, 1955.
9. SILOV, E. A., BOGDANOV, M. N., SILOV, A. E. — *Dok. Akad. Nauk*, **92** : 93 (1953).
10. ADAMS, R. — *Laboratory Experiments in Inorganic Chemistry*, p. 329, New York, 1961.

Zur ^{14}C -Markierung von tertiären aliphatischen Aminen durch Austausch von Alkylgruppen

Erhalten am 25. Mai 1968

^{14}C -markierte tertiäre aliphatische Amine sind bereits mehrfach nach der folgenden allgemein anwendbaren Methode dargestellt worden (^{1, 2}) :



Neben dieser Alkylierung eines sekundären Amins mit einem markierten Alkylhalogenid ist auch die Reaktionsfolge



anwendbar (³). Während nach Reaktion (1) auch tertiäre Amine mit drei verschiedenen aliphatischen Gruppen gewonnen werden können, ist Reaktion (3) nur für tertiäre Amine mit drei gleichen Liganden brauchbar.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Frage geprüft, unter welchen Bedingungen die thermische Zersetzung eines quartären Ammoniumhalogenids vom Typ $[\text{R}_4\text{N}]X$ als Gleichgewichtsreaktion zur ^{14}C -Markierung von tertiären aliphatischen Aminen geeignet ist :



Das Salz $[\text{R}_3^*\text{RN}]X$ kann dabei leicht nach Gl. (2) gewonnen werden.

Harmann, Stewart und Ruben (⁴) fanden, daß bei Raumtemperatur in den Lösungsmitteln Äthylalkohol und Benzol kein Austausch von Methylgruppen zwischen T-markiertem Tetramethylammoniumchlorid (bzw. -jodid) und überschüssigem Trimethylamin stattfindet. Das Gleichgewicht



liegt also bei Raumtemperatur ganz auf der Seite des Salzes.

Wir haben den Austausch von Alkylgruppen gemäß Gl. (4) mit $R = \text{CH}_3$, $R = \text{C}_2\text{H}_5$ und $X = \text{J}$ deshalb bei höheren Temperaturen untersucht. Dabei wurde in den Lösungsmitteln Äthylalkohol bzw. Wasser und mit einem Überschuß an Amin gearbeitet.

Die Herstellung der Reaktionslösungen und die Aufarbeitung nach dem Erhitzen wurde in einer Hochvakuumapparatur durchgeführt.

^{14}C -markiertes CH_3J bzw. $\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$ (Radiochemical Centre Amersham, England) mit einer spezifischen Aktivität von 12,5 bzw. 40 $\mu\text{Ci}/\text{mMol}$ wurden mit flüssiger Luft in Glasampullen destilliert, die äthanolische bzw. wässrige Lösungen des entsprechenden tertiären Amins enthielten. Die Ampullen, die mit einem Zertrümmerungsventil versehen waren, wurden abgeschmolzen und im Thermostaten erhitzt. Nach dem Erhitzen wurden sie im Hochvakuum geöffnet. Das Lösungsmittel und das überschüssige tertiäre Amin wurden mit flüssiger Luft in einen Kolben destilliert, der zur Überführung des Amins in das Hydrochlorid $[\text{R}_3\text{NH}]\text{Cl}$ einen Überschuß an äthanolischer HCl -Lösung enthielt (in der Ampulle blieb das quartäre Ammoniumsalz $[\text{R}_4\text{N}]\text{J}$ zurück). Die überschüssige äthanolische HCl -Lösung wurde mit flüssiger Luft vom Hydrochlorid abgezogen und für eine Aktivitätsmessung isoliert.

Die ^{14}C -Aktivität der umkristallisierten Salze $[\text{R}_4\text{N}]\text{J}$ und $[\text{R}_3\text{NH}]\text{Cl}$ wurde durch Szintillationsmessung bestimmt (TRI-CARB-Szintillationsspektrometer Fa. Packard, Modell 3003; Szintillatormischung mit 1,4-Dioxan/

TABELLE 1. Ergebnisse und Reaktionsbedingungen für die Untersuchung des Austausches von Alkylgruppen zwischen $[\text{R}_4\text{N}]\text{J}$ und R_3N

Nr.	Lösungsmittel	Alkylrest R	$[\text{R}_4\text{N}]\text{J}$ (Mol/l)	R_3N (Mol/l)	$[\text{R}_4\text{N}]\text{J}$ R_3N	Temp. (°C)	Reakt.-zeit (h)	F (%)	Aktivität im Lösungsmittel (% der Gesamtakt.)
1	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	CH_3	0,59 ^a	1,73	1 : 2,9	90	75	0,25 ^b	—
2	H_2O	CH_3	0,40	2,00	1 : 5	100	24	1,5 ^b	—
3	H_2O	CH_3	0,40	4,00	1 : 10	120	100	33,4	0,4
4	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	C_2H_5	0,25	1,25	1 : 5	120	25	0,7	0,04
5	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	C_2H_5	0,25	1,25	1 : 5	150	25	13,4	0,13
6	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	C_2H_5	0,25	1,25	1 : 5	190 ^c	25	97 ^d	2,1
7	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	C_2H_5	0,25	1,25	1 : 5	190 ^c	25	40 ^e	0,6

^a $[(\text{CH}_3)_4\text{N}]J$ bei 90 °C nicht vollständig gelöst.

^b $[(\text{CH}_3)_3\text{NH}]\text{Cl}$ vor Aktivitätsmessung mehrfach umkristallisiert.

^c Ampulle im Autoklaven erhitzt.

^d Etwa 30 % Zersetzung des $[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]J$ unter Bildung von $[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{NH}]J$.

^e Etwa 5 % Zersetzung wie unter d).

Methanol bzw. Toluol/Methanol als Lösungsmittel). Zur Vermeidung von Fehlern durch Löscheffekte wurden Eichkurven aufgenommen.

Der Isotopenaustausch wurde durch Berechnung des sog. Austauschgrades F ⁽⁵⁾ charakterisiert.

Die Reaktionsbedingungen und Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Man sieht, daß im System $[(\text{CH}_3)_4\text{N}]J/(\text{CH}_3)_3\text{N}$ (Versuche 1-3) der Austausch von Methylgruppen entsprechend Gl. (4) selbst bei Temperaturen von 90 und 100°C und großen Reaktionszeiten nur sehr gering ist (F etwa 1%). Erst bei 100-stündigem Erhitzen auf 120°C wird ein Austauschgrad von 33% erreicht. Unter diesen Bedingungen läuft jedoch in geringem Umfang eine Nebenreaktion ab; man findet 0,4% der eingesetzten Aktivität in Form von flüchtigen Produkten, die mit HCl kein Salz bilden.

Im System $[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]J/(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ (Versuche 4-7) ist die Energiebarriere für den Austausch von Äthylgruppen gemäß Gl. (4) noch höher. Bei 120°C führt 25-stündiges Erhitzen der äthanolischen Lösung nur zu einem Austauschgrad von 0,7%. Eine Erhöhung der Temperatur auf 150°C und schließlich auf 190°C läßt F auf 13,4% bzw. auf 97% ansteigen. Gleichzeitig zersetzt sich jedoch das Salz $[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]J$ bei langfristigem Erhitzen auf 190°C in merklichem Umfang: Nach dem Erhitzen enthält das $[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]J$ etwa 30% $[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{NH}]J$, und 2,1% der Gesamtaktivität erscheinen in Form flüchtiger Produkte. Es ist anzunehmen, daß Spuren von Wasser diese Nebenreaktionen auslösen:



Eine Verkürzung der Reaktionszeit von 25 auf 5 Stunden bei 190°C reduziert das Ausmaß der Nebenreaktion deutlich, aber auch der Austauschgrad geht von 97% auf 40% zurück.

Die chemische Ausbeute bei der Wiedergewinnung des Trimethylamins bzw. Triäthylamins als Hydrochlorid nach dem Erhitzen liegt bei etwa 95%.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß die Aktivierungsenergie für den Austausch von Alkylgruppen entsprechend Gl. (4) sehr groß ist. Für $\text{R} = \text{CH}_3$ bzw. C_2H_5 werden erst bei einer Temperatur von 120°C bzw. 190°C hinreichend große Austauschgrade erreicht. Grundsätzlich sind die beschriebenen Austauschreaktionen für die ^{14}C -Markierung von tertiären

aliphatischen Aminen mit drei gleichen Alkylresten brauchbar. Bei den notwendigen hohen Reaktionstemperaturen setzen allerdings Nebenreaktionen ein, wodurch ein kleiner Teil der ¹⁴C-Aktivität verloren geht.

Wir danken Herrn Prof. Dr. K. H. Lieser für die Förderung dieser Untersuchung.

K. LÖTZSCH und H. ELIAS

Lehrstuhl für Kernchemie, Technische Hochschule Darmstadt

LITERATURVERZEICHNIS

1. MURRAY, A., III, and WILLIAMS, D. L. — « Organic Syntheses with Isotopes », Part. I Interscience Publishers, Inc., New York, Interscience Publishers, Ltd., London, (1958).
2. SCHÜTTE, H.-R. — « Radioaktive Isotope in der organischen Chemie und Biochemie », Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. (1966), Tab. 2 S. 270 ff.
3. NAZAROVA, L. M., SHIRMAZAN, M. G. und SYRKIN, YA. K. — *Doklady Akad. Nauk SSSR*, **90**, 1045 (1953); siehe auch : *C. A.*, **48**, 7 539 (1954).
4. HARMAN, D., STEWART, T. D. und RUBEN, S. — *J. Amer. chem. Soc.*, **64**, 2 294 (1942).
5. WAHL, A. C. und BONNER, N. A. — « Radioactivity Applied to Chemistry », John Wiley & Sons, Inc., New York, Chapman & Hall, Ltd, London (1951), S. 8.

Synthesis of 7-Chloro-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepine-5-¹⁴C hydrochloride ⁽¹⁾

Received on 29th May 1968

7-Chloro-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepine-5-¹⁴C hydrochloride, IX, a new benzodiazepine derivative with psychotropic activity was needed labelled with an isotope for metabolic studies, and we preferred incorporation of the isotope into the benzophenone moiety of the benzodiazepine, because it appears to be the most inert portion of the molecule, both chemically and metabolically. A label in this portion would permit most, if not all, metabolic changes to be followed.

The available synthetic routes ^(2, 3, 4) for the preparation of IX all have the disadvantage that a ¹⁴C-labelled benzophenone would have to be prepared at the start of the synthesis by way of a low yield reaction ⁽⁵⁾ prior to construction of the seven-membered ring. In order to preserve isotopic material, the synthetic route outlined in Figure 1 was worked out.

Starting material V for the radiosynthesis was obtained by way of a four step sequence starting with *p*-chloroaniline (I). *p*-Chloro-*N*-methylaniline (IV) was prepared by tosylation of I, methylation of the tosyl-sodio derivative with dimethyl sulfate and removal of the tosyl group by strong acid hydrolysis. Aminoethylation ⁽⁶⁾ was carried out in good yield by treatment with ethyleneimine under aluminum chloride catalysis.