Synthese und Kristallstrukturanalyse eines 2,4-Diaryl-2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepins

Synthesis and Crystal Structure Analysis of a 2,4-Diaryl-2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazepine

Angelina Hormaza, Dieter Schollmeyer und Herbert Meier

Institut für Organische Chemie, Johannes Gutenberg-Universität, Duesbergweg 10-14, D-55099 Mainz, Germany

Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. Meier, E-mail: hmeier@mail.uni-mainz.de

Z. Naturforsch. **59b,** 73 – 76 (2004); eingegangen am 2. Oktober 2003

The enone unit of chalcones is a synthetically valuable substructure for the formation of heterocycles. Whereas propoxy groups as solubilizing side chains on the phenyl groups do not much affect the generation of pyrazole and pyridine rings, they reduce significantly the yield of the diazepine ring system **4**. We attribute this effect to the large twist angles between the ring planes, which are demonstrated by a crystal structure analysis.

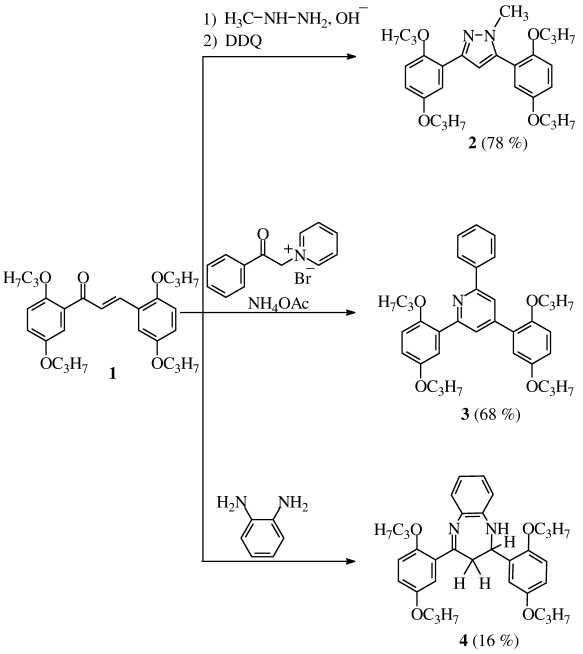
Key words: Enones, Diazepines, Conformation

Einleitung

Oligochalkone stellen eine interessante Klasse von gekreuzt konjugierten Verbindungen dar [1–3], die sich eignen, gekreuzt konjugierte Oligomere aus Arylen-Hetarylen-Einheiten herzustellen [4]. Vor kurzem haben wir über die Umwandlung der Enon-Einheiten in 1*H*-Pyrazole [5] und über die Anwendung der Kröhnke-Synthese [6] zum Aufbau von Oligopyridinen [7] berichtet. Zur Solubilisierung müssen die Arylreste der Chalkone Seitenketten, z. B. Propoxyketten tragen. Daher diente uns das Monochalkon **1** als „Musterchalkon“.

Diskussion der Ergebnisse

Während die Bildung des 5-Ring-Heterocyclus **2** und des 6-Ring-Heterocyclus **3** mit jeweils guten Ausbeuten verläuft [5, 7], ist der Umsatz von **1** mit *o*-Phenylendiamin zum 7-Ring-Heterocyclus **4** nicht befriedigend (Schema 1). Da die Variation der Synthesebedingungen keine Verbesserung brachte, andererseits aber der Chalkon-Grundkörper mit unsubstituierten Phenylresten gute Ausbeuten an Diazepin liefert [8, 9], haben wir vermutet, dass die Benzolringe in 2- und 4-Position durch die Propoxyketten zu einer starken Verdrillung gezwungen werden, was eine sterische Behinderung der Ringschlussreaktion zur Folge haben kann.



Schema 1. Überführung von Enon **1** in einen Fünfring-, Sechsring- bzw. Siebenring-Heterocyclus.

Für die Strukturzuordnung des Diazepins **4** ist die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektroskopie von maßgeblicher Bedeutung. Das Kohlenstoffatom C-3 ($\delta = 38.8$) trägt zwei Protonen und das benachbarte C-Atom C-2 ($\delta = 62.6$) ein Proton. Dadurch ergibt sich ein AMX-

0932–0776 / 04 / 0100–0073 $ 06.00 © 2004 Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, Tübingen · http://znaturforsch.com

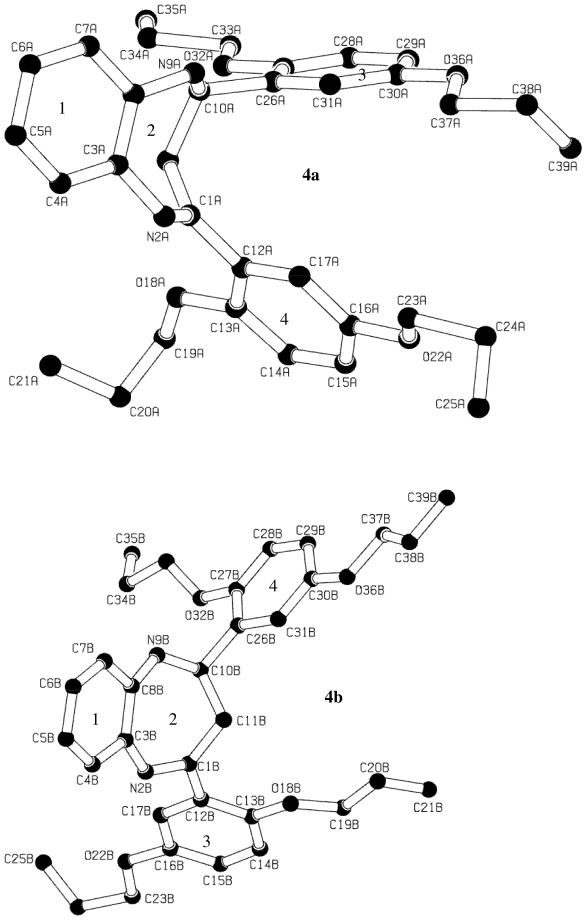


Abb. 1. PLATON-Plot der Moleküle **4a** und **4b**. (Die Nummerierung stimmt nicht mit der Nomenklatur überein.)

Spinsystem. Die geminalen Protonen an C-3 zeigen in $CDCl_3$ ihre Resonanz bei $\delta = 3.20$ (dd, $^2J = -12.9$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz) und $\delta = 3.64$ (dd, $^2J = -12.9$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz). Das Methinproton an C-2 ergibt ein Dublett von Dubletts bei $\delta = 5.49$ mit den beiden genannten vicinalen Kopplungskonstanten ^3J. Das NH-Proton liefert ein verbreitertertes Singulett bei $\delta = 3.32$. Die 10 aromatischen Protonen führen zu einem Multiplett bei $6.61 \leq \delta \leq 7.32$. Die Signale der OC_3H_7-Ketten liegen im erwarteten Bereich (vgl. Exp. Teil).

Die Röntgenstrukturanalyse von **4** zeigt, dass sich zwei etwas unterschiedliche Moleküle in der Elementarzelle befinden, die **4a** und **4b** genannt werden. Der PLATON-Plot in Abb. 1 macht die Abwinkelung der Ringe 1 – 4 deutlich. Definiert man als Ringebenen jeweils die Ebene mit der kleinsten Abweichung der Abstandsquadrate der Ringatome, dann ergeben sich die in Tab. 1 zusammengestellten Werte der Interplanarwinkel. Die Konformationen der 7-Ringe in **4a** und **4b** unterscheiden sich nicht wesentlich.

Tab. 1. Interplanarwinkel der vier Ringebenen 1 – 4 in den beiden in der Elementarzelle enthaltenen Molekülen **4a** und **4b** (Angabe in Grad in der rechten oberen Hälfte für **4a** und in der linken unteren Hälfte für **4b**).

		Ebenen			
		1	2	3	4
Ebenen	1	–	35.8	81.6	83.6
	2	15.2	–	74.2	88.0
	3	68.6	61.1	–	56.5
	4	76.4	89.2	89.1	–

Tab. 2. Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel im Siebenring von **4**.

Bindung	Nummerierung in Abbildung 1	Länge [Å] **4a**	**4b**
—HN—CH—	N9-C10	1.461(4)	1.444(4)
—HC—CH_2—	C10-C11	1.528(4)	1.465(4)
—H_2C—C==	C11-C1	1.541(4)	1.481(4)
—C==N—	C1-N2	1.263(4)	1.284(4)
==N—C==	N2-C3	1.404(3)	1.421(4)
—C==C—	C3-C8	1.413(4)	1.405(4)
==C—NH—	C8-N9	1.386(4)	1.378(4)
Bindungswinkel	**Nummerierung in Abbildung 1**	**Winkel [°] 4a**	**4b**
C—N—C (H)	C8-N9-C10	116.8(2)	126.4(3)
HN—C—C	N9-C10-C11	112.6(2)	114.4(3)
C—C—C	C10-C11-C1	111.7(2)	112.8(3)
C—C==N	C11-C1-N2	122.2(2)	122.4(3)
C==N—C	C1-N2-C3	119.6(2)	124.6(2)
N—C==C	N2-C3-C8	120.9(2)	125.9(3)
C==C—NH	C3-C8-N9	122.5(2)	126.1(3)

Man erkennt die starke Verdrillung der Benzolringe 3 und 4 gegenüber dem Diazipinring 2. Die Ringebenen 2 und 4 stehen bei **4a** und **4b** nahezu senkrecht aufeinander. Dadurch kommt es zu einer starken Abschirmung der N-Atome, was man dann auch für den Übergangszustand der Ringschlussreaktion annehmen kann. Die Alkoxy-Substitution verringert auch im Vergleich zum unsubstituierten Chalkon die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoff-Atoms. Allerdings zeigen ^{1}H NMR-Reaktionsspektren, dass die primäre Bildung eines Imins aus **1** und *o*-Phenylendiamin stattfindet.

Ein elektronischer Effekt ist neben dem sterischen Effekt auf den Ringschluss-Schritt nicht auszuschließen.

Einige ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel im Siebenring sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Schlussbetrachtung

Im Gegensatz zu der Fünf- und Sechsringbildung (**1** → **2** bzw. **1** → **3**) verläuft die Reaktion des Chalkons **1** mit *o*-Phenylendiamin zu dem Siebenringsystem **4** mit unbefriedigenden Ausbeuten und ist somit auf Oligochalkone mit mehreren Enon-Einheiten nicht anwendbar. Eine Röntgenstrukturanalyse von **4** zeigt, dass beide in der Elementarzelle anwesende Konformere **4a** und **4b** eine starke Verdrillung der Benzolringe 3 und 4 gegenüber einer mittleren Ebene des Diazepinrings aufweisen. Der Verdrillungseffekt ist erheblich größer als bei dem Sechsringsystem **3** [7]. Die sterische Behinderung erscheint demnach ein plausibler Grund für einen energetisch ungünstigen Übergangszustand des Ringschlusses **1** → **4** zu sein. Ein elektronischer Effekt der Alkoxygruppen auf den Ringschluss-Schritt ist allerdings auch nicht auszuschließen. Unabhängig davon sind Siebenring-Bildungen auch entropisch gegenüber Fünf- und Sechsring-Bildungen benachteiligt. Dass der letztere Grund jedoch nicht ausschlaggebend ist, zeigt die glatte Reaktion von 1,3-Diphenylpropen-1-on mit *o*-Phenylendiamin [8, 9].

Experimenteller Teil

Allgemeines

Der Schmelzpunkt wurde mit einem Büchi-Schmelzpunktapparat gemessen und ist unkorrigiert. Die NMR-Spektren wurden in $CDCl_3$ mit dem Bruker-Gerät AM 400 erhalten. Zur Registrierung des FD-Massenspektrums diente ein Finnigan MAT 95-Spektrometer. Das UV-Spektrum wurde mit einem MCS 320/340 Diodenarray-Gerät der Firma Zeiss erhalten.

*2,3-Dihydro-2,4-bis(2,5-dipropoxyphenyl)-1H-1,5-benzodiazepin ((**4**)*

Chalkon **1** (1,22 g, 2,77 mmol) und *o*-Phenylendiamin (300 mg, 2,76 mmol) wurden unter Argon in 15 ml Toluol/4 ml Piperidin 24 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Entfernen der flüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand chromatographiert (50 × 3 cm SiO_2, Toluol/Essigsäureethylester 5 : 1). Das vorgereinigte Produkt wurde dann aus *n*-Hexan umkristallisiert. Ausb. 235 mg (16 %); Schmp. 103 °C. – UV/vis ($CHCl_3$): $\lambda_{max} = 261$ nm ($\varepsilon = 9740$ cm$^2 \cdot$ mmol^{-1}), 300($\varepsilon = 8905$), 349 ($\varepsilon = 8770$). – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.86$, 0.90, 0.97, 0.99 (4 t, 12 H, CH_3), 1.70 (m, 8 H, CH_2), 3.20 (dd, $^2J = -12.9$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.32 (br. s, 1 H, NH), 3.64 (dd, $^2J = -12.9$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, 3-H), 3.80 (m, 8 H, OCH_2), 5.49 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1 H, 2-H), 6.61 – 7.30 (m, 10 H, aromat. H). – ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 10.5$, 10.5, 10.6, 10.6 (CH_3), 22.7, 22.7, 22.7, 22.8 (CH_2), 38.8 (C-3), 62.6 (C-2), 70.2, 70.2, 70.2, 70.9 (OCH_2), 112.3, 113.6, 113.9, 115.4, 120.1 (aromat. CH, teilweise überlagert), 117.0, 129.6, 129.6, 133.8, 139.1, 149.5, 151.2, 153.1 (C-4 und aromat. C_q, teilweise überlagert). – FD-MS: *m/z* (%) = 530 (100). – $C_{33}H_{42}N_2O_4$ (530.3): ber. C 74.69, H 7.98, N 5.28; gef. C 74.78, H 7.96, N 5.11.

Tab. 3. Einzelheiten zur Kristallstrukturbestimmung von **4**.

Formel	$C_{33}H_{42}N_2O_4$
M_r	530.3
Kristallform	farbloser Block
Kristallgröße (mm)	0.128 × 0.128 × 0.256
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	*P*-1
Zellkonstanten:	
a (Å)	10.9377 (7)
b (Å)	11.5400 (10)
c (Å)	24.794 (1)
α (°)	91.849 (5)
β (°)	90.093 (4)
γ (°)	98.571 (6)
V (Å^3)	3092.9 (3)
Z	4
D_x (Mg m^{-3})	1.138
Strahlung	Cu-K$_\alpha$
μ (mm^{-1})	0.59
F (000)	1140
T (K)	295
θ_{max} (°)	74
Zahl der Reflexe	
gemessen	14333
unabhängig	12581
beobachtet	3904
$[F_0/\sigma(F_0) > 4.0]$	
R_{int}	0.0349
Parameter	587
Einschränkungen	–
wR (F^2, all refl.)	0.3583
$R(F^2, > 2\sigma(F^2)$	0.1323
S	1294
max. $\Delta\rho$ (e Å^3)	0.56
min. $\Delta\rho$ (e Å^3)	−0.39

Kristallstrukturanalyse

Die Kristalldaten von **4** und Einzelheiten zu ihrer Messung sind in Tab. 3 zusammengestellt. Die Messung erfolgte an einem Enraf-Nonius CAD-4-Diffraktometer mit der Software V5 und Collect (Nonius BV, 1997 – 2000), Daten-

reduktion: Corinc [10]. Zur Strukturlösung diente das Programm SIR-92 [11], Verfeinerung mit SHELXL-97 [12]. Abbildung 1 stellt einen PLATON-Plot dar [13]. Die kristallographischen Daten für die Struktur von **4** wurden bei dem Cambridge Crystallographic Data Centre unter der Nummer 220765 niedergelegt. Die Daten können auf Anfrage kostenlos erhalten werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB2 5U, UK.

Dank

Für die finanzielle Unterstützung der Arbeit danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie. A. H. dankt dem DAAD für ein Promotionsstipendium.

[1] H. Meier, H. Aust, J. Prakt. Chem. **341**, 466 (1999).
[2] H. Aust, D. Ickenroth, H. Meier, J. Prakt. Chem. **341**, 523 (1999).
[3] H. Meier, H. Aust, D. Ickenroth, H. Kolshorn, J. Prakt. Chem. **341**, 529 (1999).
[4] A. R. Katritzky, C. W. Rees, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 2 and 4, Pergamon Press, Oxford (1984).
[5] H. Meier, A. Hormaza, Eur. J. Org. Chem. 3372 (2003).
[6] W. Zecher, F. Kröhnke, Chem. Ber. **94**, 690 (1961).
[7] H. Meier, A. Hormaza, J. Prakt. Chem. **342**, 637 (2000).
[8] V. D. Orlov, N. N. Kolos, F. G. Yaremenko, V. F. Lavrushin, Khim. Geterotsikl. Soedin. 697 (1980); Chem. Abstr. **93**, 185254 x (1980).
[9] B. Insuasty, J. Quiroga, H. Meier, Trends in Heterocyclic Chemistry **5**, 83 (1997).
[10] M. Dräger, G. Gattow, Acta Chem. Scand. **25**, 761 (1971).
[11] A. Altomare, G. Cascarano, C. Guagliardi, A. Burla, M. C. Polidori, M. Camalli, J. Appl. Cryst. **27**, 435 (1994).
[12] G. M. Sheldrick, SHELXL-97: Programm for crystal structure refinement; University of Göttingen, Germany.
[13] A. L. Spek, PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands (2001).