

Ringverengung von 1,4-Benzodiazepinen zu 3,4-Dihydrochinazolinen bei präparativer Elektrolyse (Beispiel 5: Cyprazepam⁺)

Herbert Oelschläger*, Doris Martienssen und F. Belal⁺⁺)

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Georg-Voigt-Str. 14, D-6000 Frankfurt a.M.

Eingegangen am 24. Juni 1991

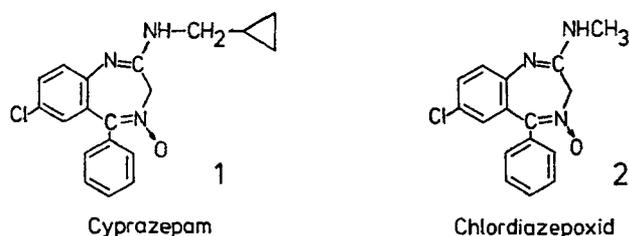
Cyprazepam (1) wird in 3 Stufen unter Verbrauch von insgesamt 6 e an der DME und auch im präparativen Maßstab an einer gerührten Hg-Kathode reduziert. Dabei tritt unter Eliminierung von Cyclopropylmethylamin Ringverengung zum 6-Chlor-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydrochinazolin ein. Dies ist das fünfte Beispiel einer zuerst von uns beobachteten reduktiven Ringverengung, die nur an einer Hg-Elektrode, nicht aber bei der katalytischen Hydrierung eintritt.

Ring Contraction of 1,4-Benzodiazepines to 3,4-Dihydroquinazolines During Macro Scale Reduction (Example 5: Cyprazepam)

Cyprazepam (1) is reduced in 3 steps with consumption of 6 e at the DME as well as at the stirred Hg-cathode. During these processes ring contraction is observed with formation of 6-chloro-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydroquinazoline accompanied by elimination of cyclopropylmethylamine. This is the fifth example of a reductive ring contraction, which occurs only at a Hg-cathode but not during catalytic hydrogenation.

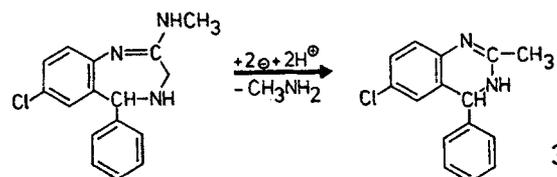
Cyprazepam (1) ist ein Entwicklungsprodukt der Fa. Warner-Lambert (USA) auf dem Gebiet der Tranquilizer¹⁾. Bei der Behandlung der Angina pectoris soll sich eine Kombination von Cyprazepam mit Pentaerythryltetranitrat als vorteilhaft erwiesen haben²⁾. 1 besitzt Cycloamidinstruktur und ist außerdem ein Nitron, ähnelt also in seiner Struktur stark dem ersten Tranquilizer vom Typ der Benzodiazepine, dem Chlordiazepoxid (2).

Das entstehende Produkt ist ein 3,4-Dihydrochinazolin 3 vom Schmp. 211-212°C⁴⁾, das auch durch Cyclisierung von geeigneten Diaminen synthetisiert werden konnte⁶⁾ (Schema 2):



Schema 1

2 erwies sich an der DME^{x)} als in 3 gleich großen Stufen reduzierbar. Eingehende Studien^{3,4)} zum Reduktionsmechanismus in *Britton-Robinson*-Puffern zeigten, daß die 1. positive Stufe bei -0.58 V, pH 4.7 der Reduktion der Nitronstruktur unter Verbrauch von 2 e und 2 H⁺ zuzuordnen war. Die bei negativerem Potential (-0.84 V, pH 4.7) auftretende 2. Stufe ist auf die Reduktion der Azomethingruppe (4,5) zurückzuführen, während die 3. Stufe nicht, wie zuerst angenommen wurde⁵⁾, auf der Reduktion der Amidinogruppe basiert, sondern eine Hydrogenolyse der C-N-Bindung (3,4) unter Verbrauch von 2 e und 2 H⁺ impliziert, bei der eine Ringverengung, gekoppelt mit Abspaltung von Methylamin, eintritt.



Schema 2

Das zweite, elektrochemisch von uns untersuchte Benzodiazepin mit Cycloamidin-Struktur war das Entwicklungspräparat der Firma Upjohn Co., Kalamazoo, USA, Uldazepam (4), das an der DME ebenfalls unter Verbrauch von 6 e und 6 H⁺, wegen des Fehlens der Nitronstruktur aber nur unter Ausbildung von 2 ungleichen Stufen, reduziert wird⁷⁾. Die Aufklärung seines Reduktionsmechanismus (Abb. 1) erwies sich als außerordentlich kompliziert, weil das Molekül mehrere an der DME reduzierbare Gruppen enthält⁸⁾. In der positiveren Stufe wird unter Aufnahme von 2 e und 2 H⁺ die Azomethingruppe (4,5) reduziert. Dann wird unter Verbrauch von weiteren 2 e und 2 H⁺ die N-O-Bindung in der Seitenkette gespalten, wobei Allylalkohol eliminiert wird. Das entstandene Amidin spaltet bei gleichem Potential nach Aufnahme von 2 e und 2 H⁺ Ammoniak ab, und es entsteht ebenfalls ein 3,4-Dihydrochinazolin (5).

Auch *O*-Allylhydroxylamin und *O*-*n*-Propylhydroxylamin sind Abgangsgruppen bei der elektrochemischen Reduktion von entspr. 1,4-Benzodiazepinen mit Cycloamidinstruktur⁸⁾.

^{x)} dropping mercury electrode

^{+) Herr Prof. Dr. Hansgeorg Gareis, Hoechst AG, mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.}

^{++) AvH-Scholar 1989-1990, Permanent address: Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Mansoura, Egypt}

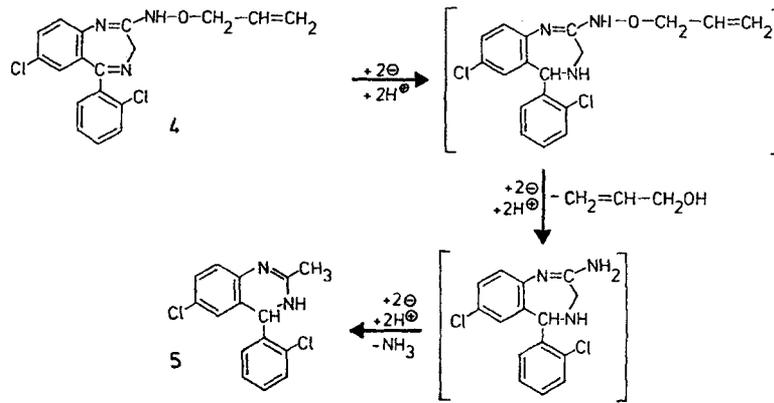
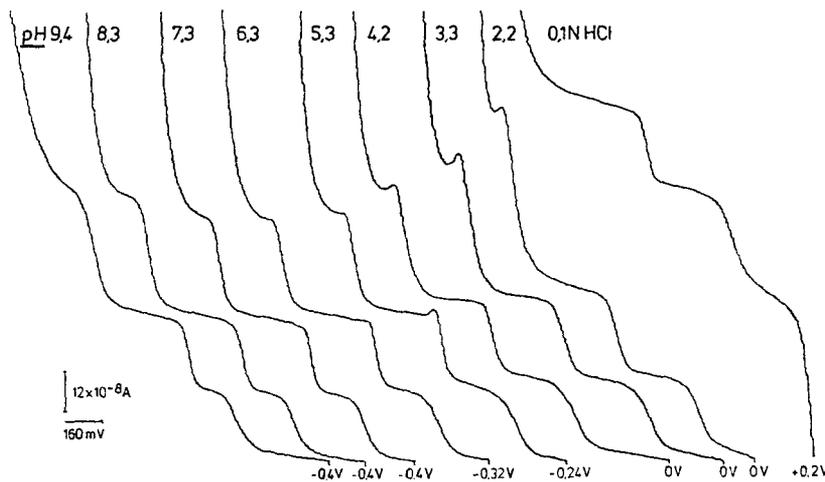


Abb. 1: Mechanismus der Reduktion von 4 an der DME

Über Cyprazepam sind bisher keine elektrochemischen Untersuchungen bekannt geworden. Nach unseren Untersuchungen wird 1 in Britton-Robinson-Puffern über den gesamten pH-Bereich von 2-9 unter Verbrauch von 6 Θ und 6 H^+ reduziert (Abb. 2). Die verwendeten Britton-Robinson-

Hilfe der Wechselstrompolarographie (Abb. 4) (Breyer-Technik, Phasenwinkel 90°) ergaben, daß die Reduktion an der DME im adsorbierten Zustand stattfindet, wobei im Potentialbereich -0,6 bis -1,0 V (pH 7,3) Umorientierung bzw. Desorptionen an der Elektrode eintreten. Cyclovoltamo-

Abb. 2: i-E-Kurven (DC_T) von 1 ($4.5 \cdot 10^{-5}\text{M}$)

Puffer enthielten zur Solubilisierung des in Wasser schwer löslichen 1 10% DMF. Die Versuche müssen in vor Licht geschützten Gefäßen durchgeführt werden, weil sonst die 2. Stufe deformiert wird. Für analytische Zwecke sind BRP vom pH-Wert 7-8 besonders gut geeignet. In Puffern mit einem pH < 7 treten auf den i-E-Kurven störende Maxima auf, die mit Gelatinezusätzen beseitigt werden können. Den 3 DC_T -Kurven entsprechen 3 Peaks in der DPP (Abb. 3).

In 0,1 N-HCl fällt allerdings sowohl bei der DC_T als auch bei der DPP die negativste Stufe mit der Entladung der Hydroxoniumionen zusammen. Sie ist nur in der DPP als Andeutung erkennbar. Bei pH 10,3 ist lediglich die 2. Stufe klar ausgeprägt (DPP).

Die üblichen polarographischen Parameter (Abhängigkeit des i_d von der Behälterhöhe, der Konzentration, der Temp. und seine Unabhängigkeit von der Ionenkonzentration) erbrachten den Nachweis, daß der Strom der 3 Stufen im pH-Bereich von 2-9 diffusionsbedingt ist. Untersuchungen mit

gramme lehrten, daß die Reduktion irreversibel ist, da im anodischen Teil keine Peaks auftreten.

Die entscheidende Frage war, ob sich auch 1 nach Aufnahme von 6 Θ und 6 H^+ unter Abspaltung von Cyclopropylmethylamin zum 3,4-Dihydrochinazolin 3 stabilisiert oder nicht, ob also Ringverengung wie bei den vorstehend erwähnten vier Reduktionen eintritt. Um dieses Problem zu lösen, wurden 150 mg 1 in 90proz. CH_3OH gelöst und nach Zusatz eines Acetatpuffers bei -1,48 V coulometriert. Diese präp. Elektrolyse dauerte ca. 14 h, wobei der Fortgang dc kontrolliert wurde. Die Aufarbeitung des Katholyten ergab ca. 80% 6-Chlor-2-methyl-4-phenyl-3,4-dihydrochinazolin (3), das nach Umkristallisieren aus wäßrigem Methanol zwischen 209 und 210°C schmolz.

Schwieriger erwies sich wegen ihrer Flüchtigkeit (Sdp. 86°C) der Nachweis der Aminkomponente Cyclopropylmethylamin. Dieses Amin verrät sich schon durch seinen charakteristischen Geruch; der schlüssige Existenzbeweis ge-

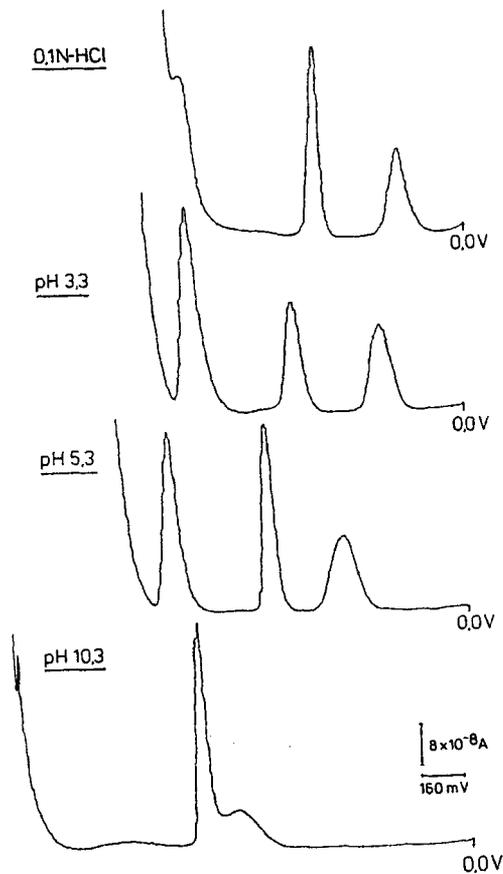


Abb. 3: i-E-Kurven (DDP) von 1 ($4.5 \times 10^{-5} M$)

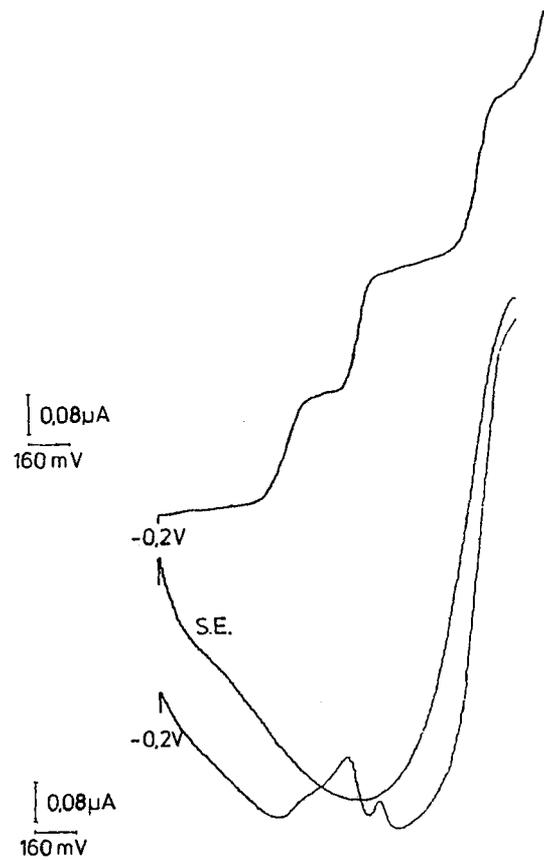


Abb. 4: Wechselstrompolarogramm von 1 ($4.5 \times 10^{-5} M$, BRP pH 7,3 mit 10% DMF) mit DCr-Kurve (oben)

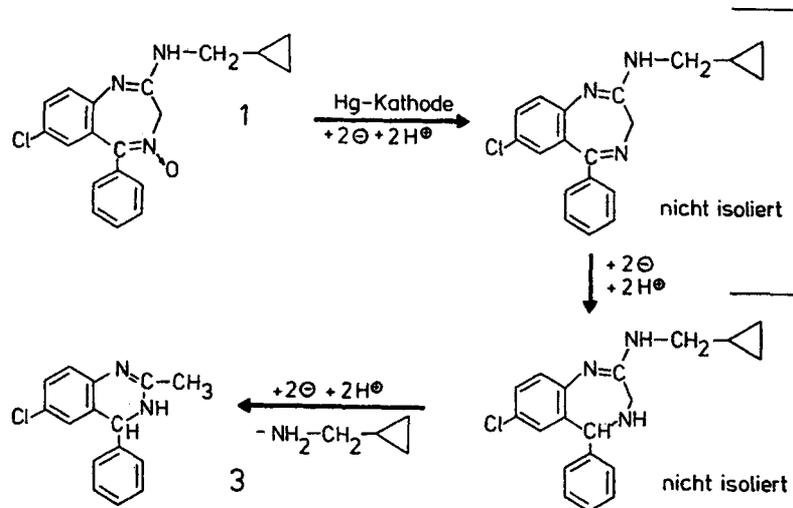


Abb. 5: Mechanismus der Reduktion von 1 an der DME

lang durch Kapillargaschromatographie (FID) aus dem Reduktionsansatz mit Referenzsubstanz. Außerdem konnte bei der Aufarbeitung sein Pikrat vom Schmp. 128-129°C gefällt werden, dessen NMR-Spektrum die typischen Signale der Aminkomponente aufwies.

Bei den bisher beobachteten vier Ringverengungen hatten wir stets die reduzierten Benzodiazepine eingesetzt, so daß als ungesättigte Gruppe lediglich deren Cycloamidinstruktur verblieb. Für das erste Beispiel, nämlich Chlordiazepoxid,

bedeutet dies, daß die präp. Elektrolyse an der gerührten Hg-Kathode mit dem 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-4,5-dihydro-1,4-benzodiazepin durchgeführt wurde. Im Fall des Cyprazepam wurde zum ersten Mal dieses zur elektrochemischen Reduktion im präp. Maßstab verwendet, also nicht das vorreduzierte 7-Chlor-2-[(cyclopropylmethyl)amino]-5-phenyl-3H-4,5-dihydro-1,4-benzodiazepin. Dieses wird vielmehr *in situ* gebildet und nicht aus dem Katholyten isoliert.

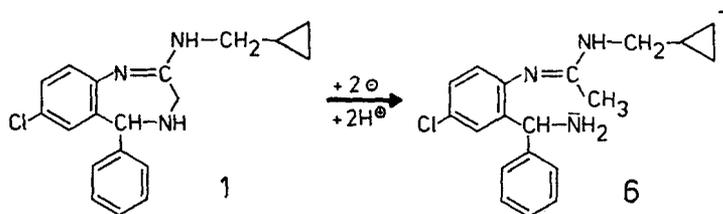


Abb.6: Mögliche Hydrogenolyse der Azaalkylamin-Gruppe in 1

Berücksichtigt man nun, daß erst nach zwei vorgelagerten Reduktionen (Abb. 5) das Ausgangsmaterial für die Ringverengung im Reaktionsansatz vorliegt, dann muß die erzielte Ausbeute von über 80% **3** als überraschend hoch bewertet werden. Sie bestätigt ferner den gestuften, selektiven Verlauf der Reduktion an Hg-Kathoden, der Nebenreaktionen weitgehend ausschließt. Das günstige Ergebnis wurde dadurch gefördert, daß bei Beginn der präp. Elektrolyse von **1** das stark negative Potential des Grenzstroms der 3. Stufe (-1.48 V) angelegt wurde.

Eine offene Frage ist die, nach welchem Mechanismus die reduktive Ringverengung zu 3,4-Dihydrochinazolinen erfolgt. Möglicherweise tritt unter Aufnahme von $2 \ominus$ und 2H^+ eine Spaltung der C-N-Bindung (3,4) ein, wobei ein ringgeöffnetes Diamin entsteht (Abb. 6):

N-4 greift dann nukleophil C-2 an, und das Diamin stabilisiert sich unter Cyclopropylmethylaminabspaltung zum 3,4-Dihydrochinazolin. Während der Reduktion angefertigte DC zeigten kurzlebige Intermediate an, **6** konnte aber nicht isoliert werden.

Die vorstehenden Untersuchungen sind ein weiteres Beispiel dafür, daß Ringverengungen von geeigneten 1,4-Benzodiazepinen zu 3,4-Dihydrochinazolinen unter Amineliminierung an einer Hg-Kathode unerwartet glatt verlaufen. Bei der katalytischen Hydrierung mit Raney-Ni entstehen andere Produkte⁸. Die Synthese von 3,4-Dihydrochinazolinen erfolgt im allgemeinen nicht reduktiv sondern durch Cyclisierung von N-(2-Amino-benzhydryl)-acetamiden⁶.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Bonn-Bad Godesberg und dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt a.M., für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

1. Präparative Elektrolyse (a) von **1** sowie Coulometrie bei konstantem Potential (b)

a) Für die präp. Elektrolyse wurden 150 mg (4.41×10^{-4} mol) Cyprazepam in 45 ml 90proz. Methanol in einem vor Licht geschützten Gefäß gelöst und der Lösung 3 g Essigsäure und 6.8 g Natriumacetat x 3 H₂O zugesetzt. Die Reduktion (Details s. 1b) erfolgte bei -1.480 V unter N₂. Nach 14 h war **1** quantitativ reduziert. Die Isolierung des Reduktionsproduktes ist unter 2. beschrieben, der Nachweis des abgespaltenen Cyclopropylmethylamins unter 3.

b) Sowohl für die Coulometrie als auch für die präp. Elektrolyse wurden der Potentiostat Wenking Modell 70 HV 1 der Fa. G. Bank Electronic (Göttingen), der dazugehörige Integrator Modell SSI 70 und der Drei-Elektrodenstand E 505 (Metrohm/Herisau, Schweiz) verwendet. Als Kathode diente gerührtes Bodenquecksilber, als Anode ein Graphitstab in gesättigter

KCl-Lösung und als Bezugsselektrode eine Ag/AgCl, 3M-KCl-Elektrode. Der Graphitstab wurde durch ein mit Agar-Gel (3%, 2M-KCl) überschichtetes Sinterglas-Diaphragma vom Kathodenraum getrennt.

Für die Bestimmung der Elektronenzahl wurden Lösungen verschiedener Konzentration in BR-Puffern (pH 3.2 und 7.3) sowie in 0.1 N-HCl mit 10% DMF bzw. Methanol als Solubilisator beim Potential der drei Grenzströme elektrolysiert. Die Elektronenzahl n wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$n = \frac{M \cdot Q}{F \cdot G}$$

M = Molmasse des Depolarisators ($g \times mol^{-1}$) Q = experimentell ermittelte Ladungsmenge (C) F = Faraday-Konstante ($96.500 \text{ C} \times mol^{-1}$) G = Masse des Depolarisators (g)

2. Isolierung des 6-Chlor-2-methyl-4-phenyl-1,2-dihydrochinazolins (**3**)

Zur Aufarbeitung des Reduktionsansatzes unter **1a**) wurde Methanol bei 40°C i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit N-NaOH unter Eiskühlung alkalisiert. Das Reduktionsprodukt wurde mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet, vorsichtig eingengt und der Rückstand an einer Lobar Fertigsäule Größe B (310-25), gefüllt mit Lichroprep[®] Si 60 (40-63 µm) mit CH₂Cl₂ + MeOH (8+2) unter dc Kontrolle chromatographiert: 90 mg (80%) 6-Chlor-2-methyl-4-phenyl-1,2-dihydrochinazolin (**3**), das aus 50proz. CH₃OH umkristallisiert wurde: farblose Kristalle vom Schmp. 209-210°C, Lit.⁶: 213-214°C. Die Spektren (IR, NMR, MS) entsprachen den Angaben in der Lit.^{4,6}.

3. Nachweis des Cyclopropylmethylamins

Zur Gewinnung des abgespaltenen Cyclopropylmethylamins wurde die i. Vak. eingengte CH₂Cl₂-Phase mit überschüssiger wäßriger Pikrinsäurelösung versetzt. Darauf wurde bis zur einsetzenden Kristallbildung am Rotationsverdampfer eingengt und die Kristallisation durch Zugabe von Benzol und Abkühlen vervollständigt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Petrolether gewaschen und aus CH₂Cl₂ unter Zusatz von 5% MeOH umkristallisiert: gelbe Kristalle vom Schmp. 128-129°C. ¹H-NMR (DMSO-D₆): (ppm) = 8.59 (s; 2H, Ar-H), 7.69 (s; 3H, -NH₃⁺), 2.69-2.67 (d; ³J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.02-0.90 (m; 1H, C-H), 0.57-0.48 (m; 2H, cis), 0.32-0.27 (m; 2H, trans). IR (KBr): 3100 (NH₃), 3020 (C-H aromatisch), 3000-2800 cm (C-H aliphatisch). C₆H₂N₃O₇ · C₄H₁₀N (300.2) Ber. C 40.0 H 4.03 N 18.7 O 37.3 Gef. C 40.0 H 4.00 N 18.7 O 37.4.

Außer über das Pikrat wurde das Amin auch gc aus der CH₂Cl₂-Phase nachgewiesen: Die GC wurden mit dem Gerät Carlo Erba GC 6000 Vega Series 2 (Carlo Erba Strumentazione/Milano, Italien) mit Steuereinheit ICU 600 (Intelligent Control Unit) gegen Vergleich aufgenommen. Schreiber und Integrator: HP 3394 A (Hewlett Packard, Frankfurt a. M.). Stationäre Phase: Kapillarsäule DB-1, Fused Silica, 30 m x 0,25 mm i.D., Filmdicke 0.25 µm (J & W Scientific/Rancho Cordova, USA); Trägergas: Helium, Vordruck 90 kPa, 1.1 ml/min. Detektor: FID (H₂ 25 ml/min, synthetische Luft 352 ml/min, "Make up" (= N₂, 30 ml/min); Injektortemp.: 150°C; Säulentemp.: 50°C; Detektortemp.: 280°C.

4. Polarographie (DC_T , DPP, AC_T)

Die polarographischen Untersuchungen wurden mit dem Polarographen E 506 (Metrohm AG/Herisau, Schweiz) in Verbindung mit dem Drei-Elektrodenstand 663 VA derselben Firma durchgeführt. Als Arbeitselektrode diente eine Multi-Mode-Elektrode im DME-Status, als Gegenelektrode wurde ein Glassy-Carbon-Stab eingesetzt und als Bezugslektrode eine Ag/AgCl, 3M-KCl-Elektrode. Die Tropfzeit betrug 1 s.- Die zu untersuchenden Lösungen wurden aus einer mit DMF hergestellten Stammlösung bereitet, die mit frisch hergestellten Britton-Robinson-Puffern verdünnt wurde.

4.1 Gleichstrompolarographie

Die i-E-Kurven wurden mit Hilfe der Tastpolarographie (DC_T) aufgenommen.

4.2 Differentielle Pulspolarographie (DPP)

Bei dieser Methode wurden der linear ansteigenden Gleichspannung Rechteckspannungsimpulse mit einer Amplitude von -30 mV überlagert. Der Strom wurde an demselben Quecksilbertropfen der DME unmittelbar vor dem Pulsanstieg und am Schluß des Pulses während je 20 ms integriert.

4.3 Wechselstrompolarographie (AC_T)

Es wurde die phasenselektive Wechselstrompolarographie der 1. Harmonischen angewendet, bei welcher der linear ansteigenden Gleichspannung eine niederfrequente (75 Hz) Wechselspannung kleiner Amplitude (15 mV) überlagert wurde. Der Phasenwinkel betrug 90° .

5. Cyclovoltammetrie

Für die cyclovoltammographischen Untersuchungen wurde ein Polarographic Analyzer Modell 174 A (Princeton Applied Research EG & G

GmbH, München) und der Drei-Elektrodenstand 663 VA (Metrohm) verwendet. Als Arbeitselektrode diente eine Multi-Mode-Elektrode im HMDE-Status, als Bezugslektrode eine Ag/AgCl, 3M-KCl-Elektrode und als Hilfselektrode ein Glassy-Carbon-Stab. Die Potentialvorschubgeschwindigkeit betrug gerätebedingt maximal $500 \text{ mV} \times \text{s}^{-1}$. Die Aufzeichnung der cyclischen Voltammogramme erfolgte mit einem X-Y-Schreiber LY 1800 (Linseis, Selb).

6. Spektroskopische Untersuchungen

IR: IR-Spektralphotometer 299 der Fa. Perkin Elmer & Co. GmbH (Bodenseewerk/Überlingen); 1-2 mg Substanz auf 200 mg KBr.- MS: MAT 212 (Varian MAT/Bremen).- NMR: AC 300 (Bruker Physic AG/Rheinstetten-Forchheim), Lösungsmittel: DMSO- D_6 ; TMS als interner Standard.

Literatur

- 1 Warner-Lambert Pharmaceutical Co. Brit. pat. 1,109,716 vom 10.4.1968; C.A. 69, 5217k (1968).
- 2 Drugs of Today, J.R. Prous Publishers (Barcelona) 8, 29 (1972).
- 3 H. Oelschläger, Arch. Pharm. (Weinheim) 296, 396 (1963).
- 4 H. Oelschläger und H. Hoffmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 300, 819 (1967).
- 5 H. Oelschläger, J. Volke, H. Hoffmann und E. Kurek, Arch. Pharm. (Weinheim) 300, 250 (1967).
- 6 M. Knollmüller, Monatsh. Chem. 101, 1445 (1970).
- 7 H. Oelschläger und M.M. Ellaithy, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 80 (1987).
- 8 H. Oelschläger, M.M. Ellaithy und J. Volke, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 69 (1988)

[Ph987]