

Heterocyclische Verbindungen, III¹⁾

Herstellung von ¹⁴C-markierten 5-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepinen

Gábor Zólyomi, Dezső Bánfi, Tibor Láng und Jenő Körösi*

Institut für Arzneimittelforschung Budapest,
H-1325 Budapest, Postfach 82, Ungarn

Eingegangen am 24. Mai 1974

Von dem bekannten **1** bzw. **5** ausgehend werden [4',8-di-¹⁴CH₃O]- bzw. [5-¹⁴CH₂CH₃]-markiertes 5-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin (**4** bzw. **9**) dargestellt.

Heterocyclic Compounds, III¹⁾

Synthesis of ¹⁴C-Labelled 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepines

The synthesis of [4',8-di-¹⁴CH₃O]- and [5-¹⁴CH₂CH₃]-labelled 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine (**4** and **9**) is described starting from the known basic materials **1** and **5**, resp.

Für pharmakologische Untersuchungen stellten wir die ¹⁴C-markierten Verbindungen **4** und **9** des 5-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepins (Grandaxin[®], EGYT-341, WHO-Name: Tofizopam) her.

4 erhielten wir aus **1** über **2** und **3** auf dem gleichen Weg, den wir zur Herstellung des nicht markierten 5H-2,3-Benzodiazepin-Derivats bereits beschrieben haben²⁾. Die Methylierung des aus Isoeugenol leicht zugänglichen Diisoeugenols (**1**)³⁻⁵⁾ zu Diisohomogenol (**2**) wurde ähnlich *Funakubo* und *Kikkawa*⁴⁾ durchgeführt.

Bei der Synthese von **9** gingen wir von dem bekannten 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2-methyl-3-indanon (**5**)⁶⁾ aus, aus welchem durch Umsetzung mit [1-¹⁴C]Äthylmagnesiumjodid über **6** das markierte Diisohomogenol **7** erhalten wurde. Dieses wandelten wir nach dem bei **4** beschriebenen Verfahren über das Diketon **8** in **9** um. Die Synthese von inaktivem **7** aus **5** ist bekannt⁷⁾, es ist auch aus 3-(3,4-Di-

¹⁾ II. Mitteil.: A. Neszmélyi, E. Gács-Baitz, Gy. Horváth, T. Láng und J. Körösi, Chem. Ber. 107, 3894 (1974), vorstehend.

²⁾ J. Körösi und T. Láng, Chem. Ber. 107, 3883 (1974).

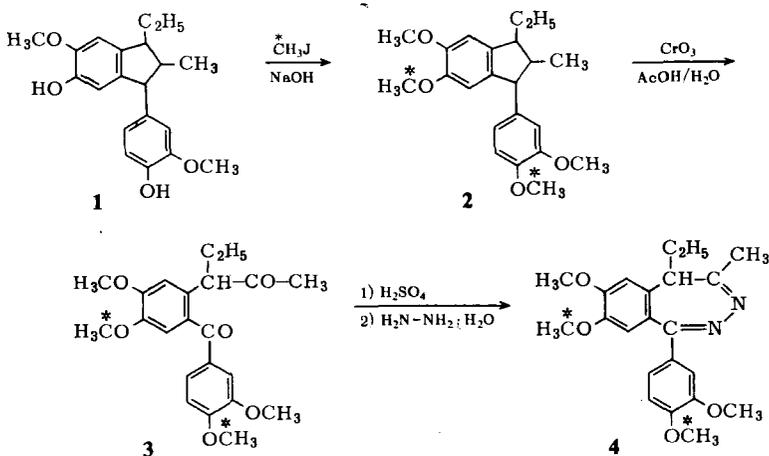
³⁾ A. Müller, J. Org. Chem. 17, 1077 (1952); Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 2, 231 (1952) [C. A. 48, 1988 h (1954)].

⁴⁾ E. Funakubo und S. Kikkawa, J. Chem. Soc. Japan 63, 1558 (1942) [C. A. 41, 3442 (1947)].

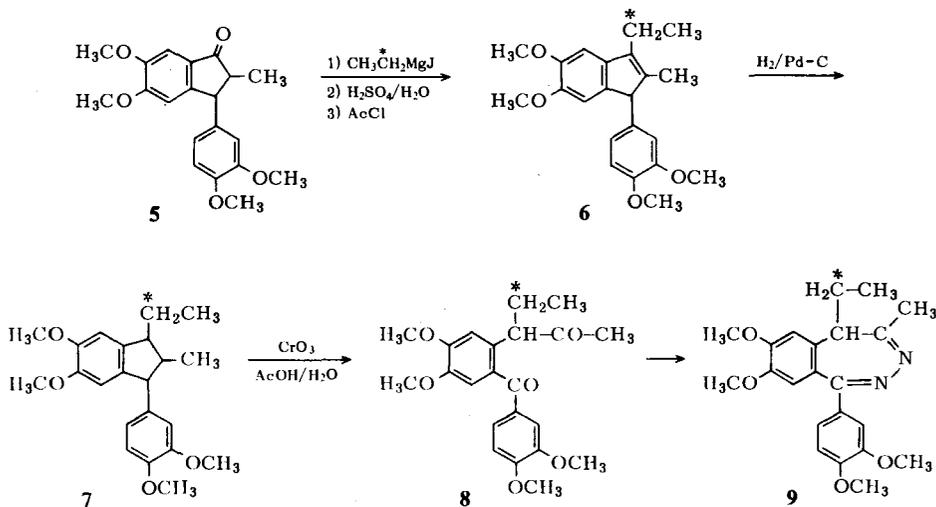
⁵⁾ Zusammenfassung bezüglich der Diastereomeren von Diisoeugenol und Diisohomogenol s. *Beilsteins* Handbuch für organische Chemie, Bd. 6. III. Ergänzungswerk, S. 6765—6767, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1967.

⁶⁾ A. Müller und Gy. Gál, Ber. Deut. Chem. Ges. 77, 343 (1944).

⁷⁾ A. Müller, M. Mészáros, K. Köröndy und Á. Kucsman, J. Org. Chem. 17, 787 (1952).



methoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2-methyl-inden-1-on hergestellt worden⁸⁾. In unserem Fall ist die Zerlegung des Racematgemisches 7⁵⁾ nicht notwendig. Aus dem mit der Grignard-Reaktion gewonnenen tert. Alkohol spalteten *Cartwright* und *Haworth*⁹⁾ das Wasser bei 180°C in Gegenwart von KHSO₄ ab, während *Müller* und Mitarb.⁶⁾ mit Ac₂O oder in einem heißen Äther/Benzol-Gemisch arbeiteten⁷⁾. Der Alkohol läßt sich jedoch auch unmittelbar zu 7 reduzieren⁷⁾. Wir haben festgestellt, daß sich 6 aus dem tert. Alkohol vorteilhaft durch Behandlung mit AcCl herstellen läßt.



Über die mit 4 und 9 durchgeführten Tierversuche werden wir in der Arzneimittel-Forsch. berichten.

⁸⁾ A. Müller, L. Toldy, G. Halmi und M. Mészáros, J. Org. Chem. 16, 481 (1951).

⁹⁾ N. J. Cartwright und R. D. Haworth, J. Chem. Soc. 1947, 948.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Kontaktautoradiogramm: auf Forte-Röntgenfilm. Expositionsdauer: 16–20 h. Aufgetragene Substanzmenge: 10 µg (in 3proz. methanolischer Lösung). Die Radioaktivität wurde mit einem Flüssigkeitsscintillationszähler (Typ Packard TRI-CARB) gemessen.

I. Synthese von 4

1) [$4',6\text{-Di-}^{14}\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$]-3-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2-methylindan (2): Zu 15 ml einer frisch bereiteten 1 N methanolischen Natriummethylatlösung wurden 3.250 g (10 mmol) Diisoeugenol (1)^{4,5} gegeben, 1.42 g (10 mmol) [^{14}C]Methyljodid (150 mCi, 15 mCi/mmol) wurden zudestilliert, und das Gemisch wurde 1 h auf 60°C erwärmt. Nun wurden 15 ml Wasser, 3.15 g (25 mmol) Dimethylsulfat und 5 ml 5 N NaOH-Lösung zugetropft, dann wurde 2 h bei 50°C gerührt. Beim Abkühlen zerfiel der ausgeschiedene Stoff zu einer cremefarbenen, pulverförmigen Substanz, die abfiltriert, mit 2 × 1 ml 5 N NaOH und mehrmals mit Wasser gewaschen und im Exsiccator über P_2O_5 getrocknet wurde; Ausb. 3.392 g (95%). Aktivität: 142.4 mCi (42 mCi/g, 14.95 mCi/mmol).

2) [$4',5\text{-Di-}^{14}\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$]-2-(1-Äthylacetyl)-3',4,4',5-tetramethoxybenzophenon (3): 2 wurde in einem Gemisch aus 6 ml Eisessig und 4.4 ml Wasser suspendiert, und unter Rühren wurden bei 30–40°C im Laufe 1 h 3.0 g (30 mmol) CrO_3 , gelöst in 4.5 ml Eisessig und 2.5 ml Wasser, zugetropft. Dann wurde 3 h weitergerührt. Beim Eingießen des Reaktionsgemisches in 40 ml Wasser zerfiel das rohe 3 zu einem cremefarbenen Kristallpulver. Nach Filtration, Waschen bis zur Säurefreiheit und Trocknen Ausb. 3.182 g. Aus 25 ml Isopropylalkohol 2.145 g (58%) mit Schmp. 151–154°C. In der Mutterlauge wurde 1.000 g inaktives 3¹⁰ heiß gelöst, beim Erkalten wurden so weitere 0.856 g 5 gewonnen; Schmp. 152–156°C; insgesamt 3.001 g.

3) [$4',8\text{-Di-}^{14}\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$]-5-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin (4): 3.001 g (7.76 mmol) 3 wurden in 13.4 g heißem Isopropylalkohol gelöst. Im Laufe von 30 min wurden 0.795 g = 0.46 ml (8.1 mmol) konz. Schwefelsäure zugetropft, und es wurde 1 h gekocht. Nach Abkühlen unter 60°C wurden 0.852 g (16 mmol) 94proz. Hydrazinhydrat in 1 ml Isopropylalkohol zugetropft, und in Anteilen wurden 0.3645 g (4.34 mmol) NaHCO_3 zugegeben. Nach halbstündigem Rühren wurde Aktivkohle zugegeben, bis zum Sieden erhitzt, filtriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand mit 50 ml Wasser gekocht und das nach dem Abkühlen ausgeschiedene rohe 4 zerdrückt und filtriert.

Trockengewicht: 2.008 g. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol Ausb. 1.446 g (49%, 3.78 mmol), Schmp. 155–157°C. Aktivität: 34.7 mCi (24 mCi/g, 9.18 mCi/mmol). Radiochemische Ausb., berechnet auf [^{14}C]Methyljodid: 23.1%. $R_F = 0.81$ [DC, Kieselgel G, Äthylacetat/konz. Ammoniak (25:1), Dragendorff-Reagens].

II. Synthese von 9

1) [$3\text{-}^{14}\text{C}_2\text{H}_5$]-3-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2-methylindan (7) über [$3\text{-}^{14}\text{C}_2\text{H}_5$]-3-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxy-2-methylindan (6): Aus 0.623 g (4.00 mmol) [$1\text{-}^{14}\text{C}$]Äthyljodid (80 mCi, 20 mCi/mmol) und 0.12 g (5 mmol) Mg-Spänen wurde in 10 ml absol. Äther die Grignard-Verbindung hergestellt. Dazu wurde die mit 15 ml absol. Benzol bereitete Lösung von 2.05 g (6.00 mmol) 5^{6,9} getropft. Nach 30 min Kochen wurden 4 mmol inaktives Äthylmagnesiumjodid in 10 ml absol. Äther zugegeben, und weitere 30 min wurde gekocht. Nach Abkühlen wurde mit 100 ml 3proz. Schwefelsäure vermischt,

¹⁰ A. Müller und A. Hartai, Ber. Deut. Chem. Ges. 75, 891 (1942); W. v. E. Doering und J. A. Berson, J. Amer. Chem. Soc. 72, 1118 (1950); Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár (Erf. J. Körösi, G. Szabó-Czibula und A. Lay-Kónya), Ung. Pat. 158.091 (1969) [C. A. 74, 42168 (1971)].

die wäbr. Phase mit 4 mal 15 ml Benzol extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 10 ml Acetylchlorid 30 min (bis zum Aufhören der HCl-Gasentwicklung) gekocht, das Gemisch auf 100 g Eis gegossen, mit 40proz. Natronlauge neutralisiert, mit 5 mal 10 ml Äther ausgeschüttelt, mit MgSO_4 entwässert und der Äther abgetrieben; Ausb. 2.0 g gelbliches Öl. Das rohe **6** wurde mit 10 ml absol. Äthanol aufgenommen und in Gegenwart von Pd/C-Katalysator bei Normaldruck hydriert. Nach Filtrieren, Eindampfen und Umkristallisieren aus 5 ml absol. Äthanol Ausb. 1.255 g (59%, 3.53 mmol) farbloses kristallines **7**, Schmp. 98–101°C.

2) [$^{14}\text{C}_2\text{H}_5$]-2-(1-Äthylacetyl)-3',4,4',5-tetramethoxybenzophenon (**8**): **7** wurde auf die bei **3** beschriebene Weise oxidiert; Rohausb. 1.132 g (83%, 2.93 mmol), Schmp. 141–150°C.

3) [$^{14}\text{C}_2\text{H}_5$]-5-Äthyl-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepin (**9**): Das obige rohe **8** wurde auf die bei **4** beschriebene Weise umgesetzt. Es bildeten sich 0.509 g (1.33 mmol) des bei 149–151°C schmelzenden rohen **9**. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol Ausb. 0.288 g (0.75 mmol), Schmp. 156–157°C, Aktivität: 5.26 mCi (18.3 mCi/g, 7 mCi/mmol).

Aus der letzten Mutterlauge wurden durch Kristallisation mit inaktivem Träger (0.3 g inaktives **9**²⁾) weitere 0.314 g (0.82 mmol) **9** gewonnen; Schmp. 155–157°C. Aktivität: 2.62 mCi (8.35 mCi/g, 3.19 mCi/mmol). Radiochemische Ausb., auf [^{14}C]Äthyljodid bezogen: 9.85%.

[201/74]