

Sintesi di 7,8-dimetossi-1,4-benzodiazepine

FRANCO GATTA, RODOLFO LANDI VITTORY, GRACIELA NUÑEZ BARRIOS (*)
e MAURO TOMASSETTI (*)

Laboratori di Chimica Terapeutica

Riassunto. — Viene descritta la sintesi di alcune 7,8-dimetossi-1-etil-1,2,3,4,-tetraidro-5H-1,4-benzodiazepine-4-sostituite ottenute, con la reazione di Mannich, dalle 3,4-dimetossi-N-etil-N-(2-alcil-amminoetil)-aniline.

Queste benzodiazepine possono anche essere preparate con la reazione di Schmidt dal 6,7-dimetossi-N-etil-2,3-diidro-4-chinolone.

Summary (*Synthesis of 7,8-dimethoxy-1,4-benzodiazepines*). — The synthesis of some 4-substituted 7,8-dimethoxy-1-ethyl-1,2,3,4,-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepines, prepared through the Mannich reaction from 3,4-dimethoxy-N-ethyl-N-(2-alkyl-aminoethyl)-anilines, is here with described.

The same benzodiazepines are alternatively prepared by Schmidt reaction using 6,7-dimethoxy-N-ethyl-2,3-dihydroquinolin-4-ones as starting material.

Gli anelli eterociclici a sette termini ed in particolare le benzodiazepine, hanno assunto in questi ultimi anni una notevole importanza farmacologica per la loro azione sul s.n.c. Alcune 1,4-benzodiazepine, infatti, sono attualmente impiegate nella moderna terapia come psicofarmaci (CHILDRESS & GLUCKMAN, 1964).

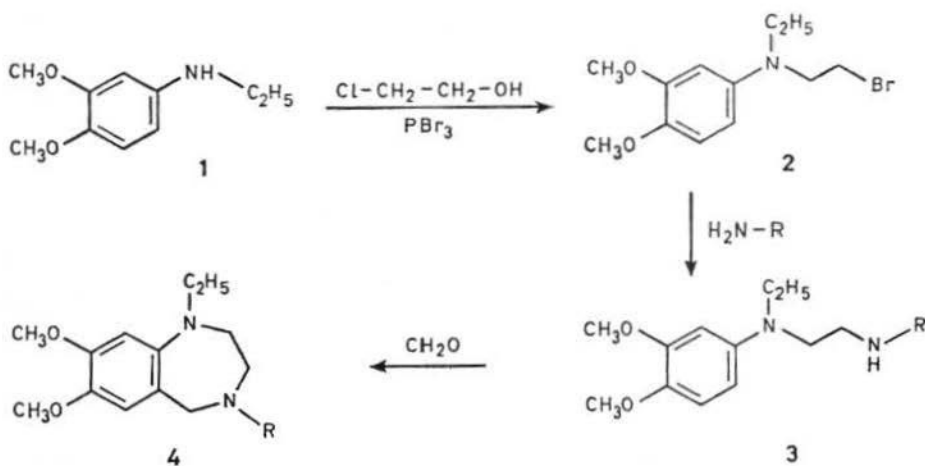
Queste premesse ci hanno indotto a studiare una nuova via di sintesi per preparare, con la reazione di Mannich, alcune 7,8-dimetossi-1,4-benzodiazepine, al fine di saggiarne un'eventuale attività farmacologica.

Come prodotto di partenza abbiamo utilizzato la N-etil-3,4-dimetossi-anilina [1] per la facilità e l'alta resa con cui si ottiene (MOIR & PURVES, 1948). Per condensazione con il 2-cloroetanolo e successiva bromurazione con tribromuro di fosforo, si ottiene la N-etil-N-(2-bromoetil)-3,4-dimetossianilina [2] che, per trattamento con ammine alifatiche, dà le corrispondenti diammine [3].

(*) Borsista presso i Laboratori di Chimica Terapeutica.

Con la reazione di Mannich, con formaldeide in nitrometano, i composti [3] ciclizzano facilmente a 7,8-dimetossi-1-etil-1,2,3,4-tetraidro-5H-1,4-benzodiazepine-4-sostituite [4] (Tab. 1). Il termine non sostituito, [4a] ($R = H$) si ottiene, oltre che per idrogenolisi con carbone palladiato del benzilderivato [4h], anche per riduzione con idruro di litio ed alluminio del 7,8-dimetossi-1-etil-1,2,3,4-tetraidro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one [6]. Tale prodotto si forma,

TABELLA I



assieme all'isomero 1,5-benzodiazepin-4-one [7], con la reazione di Schmidt, per azione dell'acido azotidrico sull'*N*-etil-6-7-dimetossi-2,3-diidro-chinolin-4-one [5], con il metodo descritto in una precedente nota (MISITI, GATTA & LANDI VITTORY, 1971) (Tab. 2).

Le caratteristiche spettroscopiche di r.m.n. dei prodotti più interessanti, sono riportate nella parte sperimentale. Le prove farmacologiche di queste diazepine sono in corso di esecuzione e di esse si tratterà in una nota successiva.

PARTE SPERIMENTALE

(in coll. con il Sig. L. Seneca)

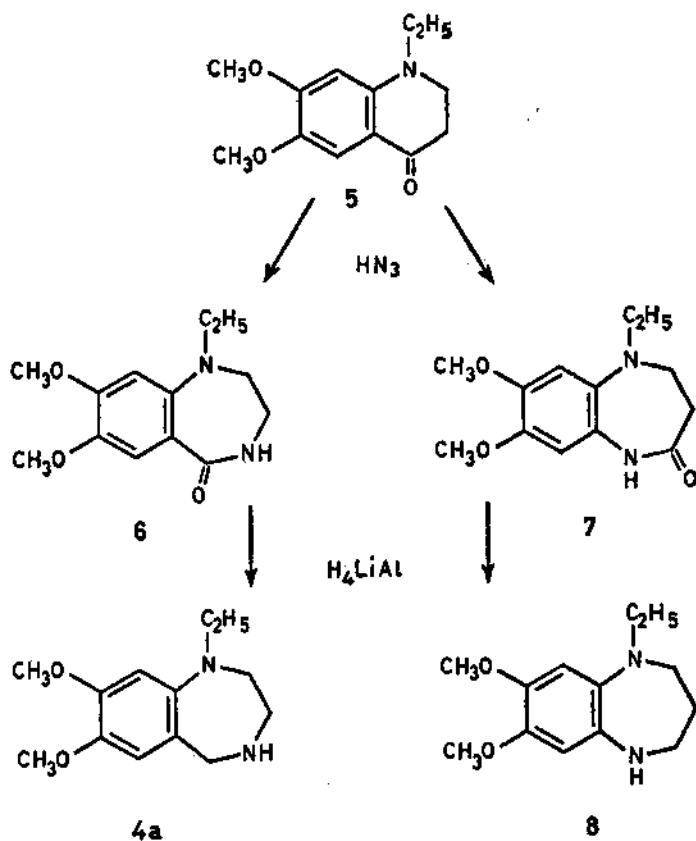
N-etil-*N*-(2-bromoetil)-3,4-dimetossianilina [2].

a) g 18 (0,1 moli) di *N*-etil-3,4-dimetossianilina [1] e g 8 (0,1 moli) di 2-cloroetanolo si riscaldano a 100° per 15 ore. Al termine della reazione si sospende il prodotto in acqua, si alcalinizza con idrato sodico all'8 % e si estrae con etere. Dopo evaporazione del solvente si ottiene la *N*-etil-*N*-(2-

idrossietil)-3,4-dimetossianilina che bolle a 110-115°/0,002 mm; $n_D^{25} = 1,5580$ (g 18,3 81 %). Il composto ha dato all'analisi:

	trov. %:	C 64,11;	H 8,24;	N 6,10
per $C_{12}H_{10}NO_3$	calc. %:	C 63,97;	H 8,50;	N 6,22

TABELLA 2



b) g 13,5 (0,05 moli) di tribromuro di fosforo si aggiungono, goccia a goccia, ad una soluzione di g 11,2 (0,05 moli) di N-etil-N-(2-idrossietil)-3,4-dimetossianilina in 100 ml di tetracloruro di carbonio. Si lascia a sè per 2-3 ore, quindi si riscalda a ricadere per 1 ora. Dopo evaporazione del solvente, si aggiunge acqua, si alcalinizza con idrato sodico all'8% e si estrae con cloroformio. Il composto è un olio vischioso, bolle a 115-120°/0,002 mm; $n_D^{20} = 1,5715$ (g 7,8 55 %) e all'analisi ha dato:

	trov. %:	C 50,17;	H 6,05;	Br 28,01
per $C_{12}H_{18}NO_2Br$	calc. %:	C 50,01;	H 6,30;	Br 27,73

N-etil-N-(2-alchilamminoetil)-3,4-dimetossianilina [3] b-i.

0,1 moli di [2], 0,12 moli di ammina alifatica o arilalifatica e 0,1 moli di carbonato potassico anidro in 100 ml di toluene, si fanno bollire per 8 ore. Si porta a secco, si aggiunge acqua e si estrae con etere. I punti di ebollizione, le rese e le analisi sono riportati nella Tab. 3.

7,8-dimetossi-1-etil-1,2,3,4-tetraidro-5H-1,4-benzodiazepine [4] b-i.

0,1 moli del cloridrato delle diammine [3], preparato *in situ*, si sciolgono in nitrometano e si riscaldano a ricadere con 0,15 moli di paraformaldeide per 4 ore. Si allontana il solvente, si aggiunge acqua e si estrae con etere; la fase acquosa, alcalinizzata con idrato sodico all'8 %, si estrae con cloroformio. I prodotti sono degli olii densi che imbruniscono all'aria; alcuni di essi [4] b, c, d, f, h, i, con ioduro di metile in acetone, danno facilmente i corrispondenti iodometilati. Le caratteristiche chimico-fisiche, le rese e le analisi sono riportate nella Tab. 4.

N-etil-6,7-dimetossi-2,3-diidro-chinolin-4-one [5].

Si prepara, con una resa del 50 %, dalla *N-etil-3,4-dimetossianilina* [1], per reazione con il β -propiolattone e successiva ciclizzazione con acido polifosforico, secondo il metodo generale di ATWAL *et. al.*, 1965. Il composto, cristallizzato da acetato di etile, fonde a 128-129° e ha dato all'analisi:

	trov. % :	C 66,50 ;	H 7,15 ;	N 6,12
per $C_{13}H_{17}NO_3$	calc. % :	C 66,36 ;	H 7,28 ;	N 5,95

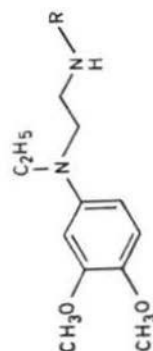
R.M.N. (δ) $CDCl_3$: 7,35 s, 6,15 s (2H aromatici); 3,50t (=N-CH₂-) 2,70t (-CH₂-CO-).

7,8-dimetossi-1-etil-1,2,3,4-tetraidro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one [6].*7,8-dimetossi-1-etil-1,2,3,5-tetraidro-4H-1,5-benzodiazepin-4-one* [7].

Ad una soluzione di g 4 (0,017 moli) del chinolinone [5] in 40 ml di cloroformio si aggiungono 12 ml di acido solforico conc. e poi, poco a poco, in circa 1 ora, e sotto vigorosa agitazione, g 4 di sodio azide. La miscela di reazione si lascia a sè per due ore, si neutralizza con carbonato potassico conc., raffreddando con ghiaccio. Si estrae per due volte con cloroformio, si concentra e si cromatografa su colonna di gel di silice 0,05-0,2, eluendo con acetato di etile. Si ottengono in tal modo g 1,2 (28 %) di [6], e g 2,3 (54 %) di [7]. Il primo, cristallizzato da acetato di etile-cicloesano (1:1), fonde a 134-135°; il secondo, cristallizzato da acetato di etile, fonde a 163-164°. I composti hanno dato all'analisi:

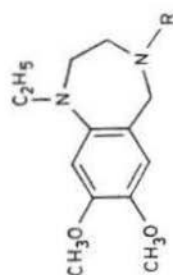
	[6] trov. % :	C 62,60 ;	H 7,25 ;	N 11,22
	[7] trov. % :	C 62,42 ;	H 7,16 ;	N 10,98
per $C_{13}H_{18}N_2O_3$	calc. % :	C 62,38 ;	H 7,25 ;	N 11,19

TABELLA 3



N.	R	p. eb. / mm Hg	n _D ²⁰	Rosa	Formula bruta	ANALISI					
						C %		H %		N %	
						calc.	trov.	calc.	trov.	calc.	trov.
3b	-CH ₃	87-92°/0,002	1,5480/23°	62	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₂	65,51	65,21	9,31	9,14	11,76	11,87
3c	-CH ₂ -CH ₃	85-90°/0,002	1,5410/23°	64	C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	66,63	66,52	9,59	9,36	11,10	11,00
3d	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	95-100°/0,002	1,5345/23°	77	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₂	67,63	67,74	9,84	9,66	10,52	10,67
3e	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	110-113°/0,002	1,5325/23°	80	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₃	64,83	64,89	9,52	9,30	9,45	9,70
3f	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	105-110°/0,002	1,5310/23°	78	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₂	68,53	68,41	10,07	9,82	9,99	10,28
3g		132-135°/0,002	1,5440/23°	74	C ₁₈ H ₃₀ N ₂ O ₂	70,55	70,37	9,87	9,98	9,14	9,00
3h		130-135°/0,002	1,5750/23°	70	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₂	72,58	72,71	8,34	8,51	8,91	8,98
3i		145-150°/0,002	1,5700/23°	82	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂	73,13	73,34	8,59	8,37	8,53	8,41

TABELLA 4



N.	R	p. eb. / mm Hg (p. f.)	n_D^{20}	Resa %	Formula bruta	ANALISI					
						C %		H %		N %	
						calc.	trov.	calc.	trov.	calc.	trov.
4a	-H acetilderivato	92-94°/0,002	1,5675/27°	(*)	$C_{13}H_{20}N_2O_2$	66,07	66,26	8,53	8,62	11,86	11,60
4b	-CH ₃ iodometilato	155-160°/0,002	1,5625/23°	84	$C_{15}H_{22}N_2O_2$	64,72	64,54	7,97	8,10	10,07	9,91
4c	-CH ₂ -CH ₃ iodometilato	93-95°/0,002 (250-252°)	1,5560/27°	59	$C_{17}H_{24}N_2O_2$	67,17	67,10	8,86	8,83	11,19	10,97
4d	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ iodometilato	90-93°/0,002 (207-208°)	1,5510/26°	64	$C_{19}H_{26}N_2O_2$	68,15	67,96	9,15	9,16	10,60	10,46
4e	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ iodometilato	107-110°/0,002 (194-196°)	1,5461/23°	69	$C_{21}H_{28}N_2O_2$	69,03	68,78	9,41	9,38	10,06	10,10
4f	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ iodometilato	128-131°/0,002	1,5410/29°	68	$C_{23}H_{30}N_2O_2$	66,20	65,95	9,15	9,12	9,03	8,87
4g	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ iodometilato	109-112°/0,002 (158-159°)	1,5410/23°	72	$C_{25}H_{32}N_2O_2$	69,82	69,69	9,61	9,81	8,97	8,96
4h	 iodometilato	140-145°/0,002	1,5590/24°	70	$C_{19}H_{28}N_2O_2$	49,77	49,61	7,19	7,21	—	—
4i	 iodometilato	135-140°/0,002 (204-205°)	1,5892/23°	71	$C_{20}H_{20}N_2O_2$	71,66	71,53	9,50	9,30	9,26	9,41
	 iodometilato	148-152°/0,002 (215-216°)	1,5771/23°	76	$C_{21}H_{20}N_2O_2$	73,59	73,64	8,03	8,05	8,59	8,58
	 iodometilato				$C_{22}H_{20}N_2O_2$	53,85	53,95	6,25	6,18	—	—
	 iodometilato				$C_{23}H_{20}N_2O_2$	74,08	73,77	8,29	8,32	8,23	8,00
	 iodometilato				$C_{24}H_{20}N_2O_2$	54,78	54,87	6,48	6,40	5,81	5,77

(*) Vedi parte sperimentale.

N.M.R. (δ) CDCl_3 : [6] 7,75s ($-\text{NH}-$); 7,28s 6,46s (2H aromatici); 3,26m ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). [7] 8,55s ($-\text{NH}-$); 6,60s (2H aromatici); 3,47t ($-\text{CH}_2-\text{N}=\text{}$); 2,45t ($-\text{CH}_2-\text{CO}-$).

7,8-dimetossi-1-etil-1,2,3,4-tetraidro-5H-1,4-benzodiazepina [4a].

a) g 5 (0,02 moli) di [6] in 200 ml di etere anidro si riscaldano a ricadere per 12 ore con g 1,9 (0,05 moli) di idruro di litio ed alluminio. Dopo raffreddamento si decompone il complesso, si filtra e si concentra. Si ottengono g 3,3 (72 %) di [4a]. Le caratteristiche e le analisi sono riportate nella Tab. 4.

N.M.R. (δ) CDCl_3 : 6,7s 6,58s (2H aromatici); 3,92s ($-\text{CH}_2-\text{benzilico}$); 2,99m ($=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}=\text{}$); 1,43s ($-\text{NH}-$).

b) g 6,5 (0,02 moli) di [4h] in 100 ml di etanolo si idrogenano con g 1 di carbone palladiato al 10 %, a 60° e a 5 atm, fino a completo assorbimento della quantità calcolata di idrogeno. Si filtra il catalizzatore e si allontana il solvente.

Resa g 2,8 (62 %).

7,8-dimetossi-1-etil-1,2,3,5-tetraidro-4H-1,5-benzodiazepina [8].

g 5 (0,02 moli) di [7] si riducono con idruro di litio ed alluminio nelle medesime condizioni descritte per [4a]. Si ottengono g 3,9 (82 %) di un olio che distilla a 112-115°/0,002 mm; $n_D^{27} = 1,5798$; e che ha dato all'analisi:

	trov. %:	C 66,00; H 8,55; N 11,56
per $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	calc. %:	C 66,07; H 8,62; N 11,30

N.M.R. (δ) CDCl_3 : 6,58s 6,33s (2H aromatici); 3,34s ($-\text{NH}-$); 3,05m ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 1,8m ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

I punti di fusione sono stati determinati con un apparecchio di Kofler a piastra riscaldante e non sono corretti. Gli spettri r.m.n. sono stati registrati con uno spettrometro VARIAN-T60, usando TMS come standard interno.

Ringraziamo la Prof. M. Marzadro per le microanalisi.

Ricevuto il 5 agosto 1971.

Accettato il 30 agosto 1971.

BIBLIOGRAFIA

- ATWAL, M. S., L. BAUER, S. N. DIXIT, J. E. GEARIEN & R. W. MORRIS, 1965. *J. Med. Chem.*, **8**, 566.
 CHILDRESS, S. J. & M. I. GLUCKMAN, 1964. *J. Pharm. Sci.*, **53**, 577 e ref. citate.
 MISITI, D., F. GATTA & R. LANDI VITTORY, 1971. *J. Heterocyclic Chem.*, **8**, 231.
 MOIR, R. Y. & C. B. PURVES, 1948. *Can. J. Res.*, **26 B**, 694.