

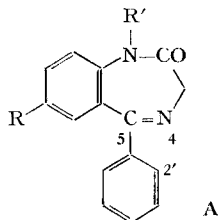
### 136. Chinazoline und Benzodiazepine XXX<sup>1)</sup>

#### Die Synthese von Tetrahydro-isochino[2,1-d] [1,4]-benzodiazepin-6(7H)-onen

von M. Müller und P. Zeller

(23. III. 66)

Benzodiazepinone der allgemeinen Formel A sind pharmakologisch interessante Substanzen [2]. Im Zusammenhang mit unseren früheren Arbeiten auf diesem Gebiet interessierten uns die Synthese und die pharmakologischen Eigenschaften von Benzodiazepin-Derivaten der Formel V, in welchen die Stellung 4 des Benzodiazepinrings mit der Stellung 2' des Phenylrings in 5 durch eine  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Brücke verbunden ist.



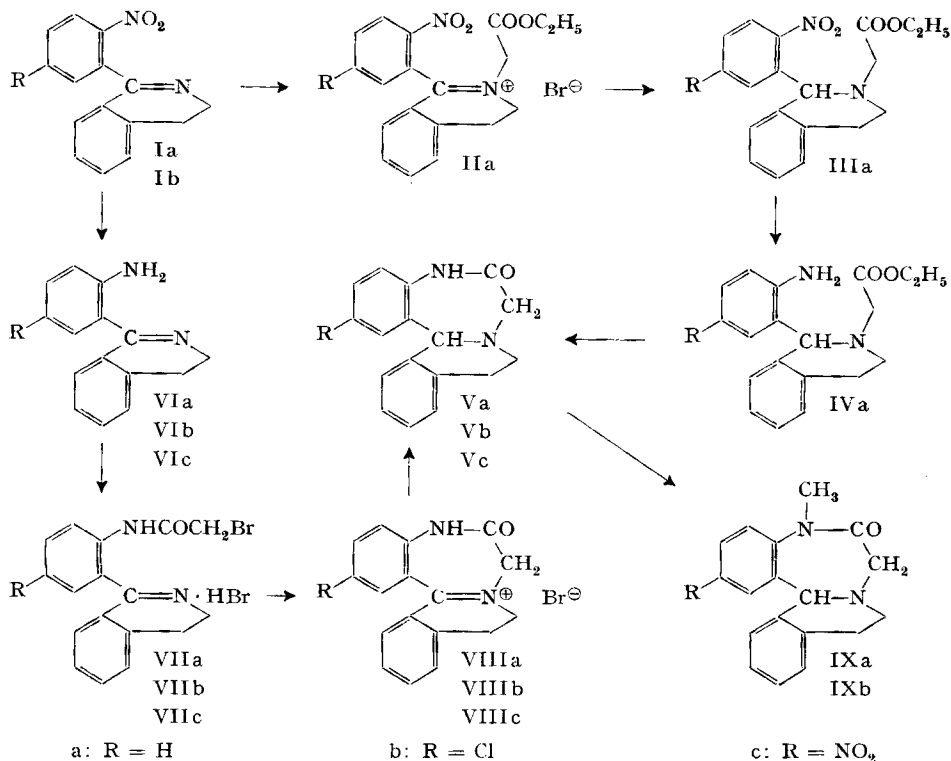
Die Synthese dieser Verbindungsklasse wurde nach nebenstehendem Schema durchgeführt.

1-(2-Nitrophenyl)-3,4-dihydro-isochinolin (Ia) wurde mit Bromessigester in Alkohol zur Dihydro-isochinolinium-Verbindung IIa alkyliert. Reduktion dieses Zwischenproduktes mit Natriumborhydrid ergab das Tetrahydro-isochinolin-Derivat IIIa. Dieses wurde in Gegenwart von RANEY-Nickel zum Amin IVa hydriert, welches durch Erhitzen auf 200° Ringschluss einging und zum racemischen 5,9,10,14b-Tetrahydro-isochino[2,1-d] [1,4]benzodiazepin-6(7H)-on (Va) führte. Va wurde auch auf folgendem Wege gewonnen: Das aus Ia durch Reduktion mit Eisen in Essigsäure [3] gewonnene Amin VIa setzte man mit Bromacetylbromid in Äther zum N-Bromacetylderivat VIIa um, welches sich unter Einwirkung von Base spontan zum 6,7,9,10-Tetrahydro-6-oxo-5H-isochino[2,1-d] [1,4] benzodiazepinium-bromid (VIIIa) cyclisierte. VIIIa liess sich mit Natriumborhydrid leicht zu Va reduzieren.

In der Reihe der früher beschriebenen [2] Benzodiazepinone vom Typus A haben sich als Substituenten R Halogen und Nitro und als R' Methyl besonders bewährt<sup>2)</sup>. Deshalb wurden auch die 2-Chlor- und 2-Nitro-Derivate Vb und Vc hergestellt. Das aus IIb durch Reduktion mit Eisen erhaltene VIb ergab mit Bromacetylbromid VIIb, das durch Behandlung mit Natriumhydrogencarbonat und Erhitzen in Alkohol in VIIIb überging. Dieses liess sich wiederum mit Natriumborhydrid zu Vb reduzieren. In analoger Weise wurde die Reaktionsfolge VIc → VIIc → VIIIc → Vc durchgeführt. Schliesslich wurden Va und Vb noch mit Methyljodid in Gegenwart von Na-

<sup>1)</sup> Chinazoline und Benzodiazepine, XXIX. Mitteilung: [1].

<sup>2)</sup> Formel A: R = Cl, R' = CH<sub>3</sub>: Valium®; R = NO<sub>2</sub>, R' = H: Mogadon®.



triummethylat resp. Natriumhydrid zu den entsprechenden 5-Methyl-tetrahydro-isochinobenzodiazepinonen IX a und IX b methyliert.

Bei der pharmakologischen Prüfung zeigten einige der beschriebenen Verbindungen sedative, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften, die denen der bekannten Benzodiazepine ähnlich sind<sup>3)</sup>.

### Experimenteller Teil<sup>4)5)</sup>.

1. 5,9,10,14b-Tetrahydro-isochino[2,1-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-on (Va). Eine Lösung von 24,9 g 1-(2-Nitrophenyl)-3,4-dihydro-isochinolin (Ia) in 100 ml Aceton wurde mit 14 ml Bromessigsäure-äthylester versetzt, 3 Std. bei 30° gehalten und über Nacht bei Zimmertemperatur

<sup>3)</sup> Die pharmakologische Untersuchung wurde von den Herren Drs. L. O. RANDALL und R. BANZIGER durchgeführt.

<sup>4)</sup> Die Smp. sind korrigiert und wurden mit einem Apparat nach TOTOLI oder nach THOMAS-HOOVER bestimmt. Die UV.-Spektren wurden in Äthanol gemessen. Die NMR.-Spektren wurden auf einem VARIAN-Spektrometer A 60 aufgenommen, mit Tetramethylsilan als interner Referenz  $\delta = 0$  ppm. Bei der in  $\delta$ -Werten erfolgten Beschreibung der Protonenresonanz-Signale bedeuten: s (Singlett), d (Dublett), m (Multipllett); die in Klammern beigefügten Zahlen bedeuten die durch Integration ermittelte Anzahl Protonen. Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Den Herren Dr. L. CHOPARD und G. ENGLERT danken wir für die Aufnahme der IR.-Spektren.

<sup>5)</sup> Ein Teil der Experimente wurde von Dr. A. STEMPEL und Dr. L. H. STERNBACH durchgeführt; die entsprechenden Analysen, NMR.- und IR.-Spektren verdanken wir den Herren Dr. A. STEYERMARK, Dr. T. WILLIAMS und S. TRAIMANN, Chemical Research Department, HOFFMANN-LA ROCHE, INC., Nutley, New Jersey, U.S.A.

stehen gelassen. Nach Zugabe von 500 ml Äther wurde der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, gut mit Äther gewaschen, in 300 ml Wasser gelöst und diese Lösung unter Kühlung auf 15° mit 5,0 g Natriumborhydrid versetzt. Es wurde 15 Min. gerührt, wobei sich ein Öl abschied. Es wurde mit Äther extrahiert, den Äther-Extrakt wusch man mit Wasser neutral, trocknete mit Natriumsulfat und verdampfte das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand (rohes IIIa, 21,0 g) wurde in 250 ml Alkohol gelöst und in Gegenwart von RANEY-Nickel hydriert (Wasserstoffaufnahme: 3200 ml). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Dieses Produkt (rohes IVa, 20,0 g) erhitze man unter Stickstoff 90 Min. auf 200°. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und schliesslich aus Methanol umkristallisiert. Smp. 253–255°. UV.: 240 (9100) nm IR. (KBr): 3260, 1677, 1644, 1599, 1581, 1488, 764  $\text{cm}^{-1}$ . NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,6–3,2 (4) m ( $-\text{NCH}_2-\text{CH}_2-\text{C}$ ); 3,48/2,80 (2) d, AB,  $J = 11$  cps. ( $-\text{COCH}_2\text{N}$ ); 4,58 (1) s ( $>\text{CH}$ ); 6,6–7,4 (8) m (arom. H); 8,25 (1) br. s ( $-\text{NH}-$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ON}_2$  (264,3) Ber. C 77,25 H 6,10 N 10,60% Gef. C 76,95 H 6,08 N 10,64%

2. 6,7,9,10-Tetrahydro-6-oxo-5H-isochino[2,1-d][1,4]benzodiazepinium-bromid (VIIIa). Zu einer Lösung von 1-(2-Aminophenyl)-3,4-dihydro-isochinolin (VIa) in 40 ml Äther tropfte man bei  $-10^\circ$  eine Lösung von 1,0 g Bromacetylbromid in 20 ml Äther. Nach 15 Minuten Rühren bei  $0^\circ$  wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Die wässrige Lösung wurde abgetrennt, mit Natronlauge basisch gestellt und mit Äther extrahiert. Es wurden 0,6 g Kristalle isoliert, die zur Analyse zweimal aus Alkohol-Äther umkristallisiert wurden. Smp. 272–273° (Zers.). UV.: 240 (21 800); 292 (14 700) nm. IR. (KBr): 3410, 1686, 1605, 1557, 1478, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ON}_2\text{Br}$  (343,2) Ber. C 59,50 H 4,41 Br 23,29% Gef. C 59,88 H 4,59 Br 23,24%

Reduktion von VIIIa zu Va mit  $\text{NaBH}_4$ : Zu einer Lösung von 1,0 g VIIIa in 30 ml Methanol und 5 ml Wasser gab man eine Lösung von 0,5 g Natriumborhydrid in 10 ml Methanol. Nach 7 Minuten gab man 100 ml Wasser zu, worauf sich Va in schönen Kristallen abschied. Das Produkt war mit dem weiter oben erhaltenen Va identisch.

3. 1-(5-Chlor-2-nitrophenyl)-3,4-dihydro-isochinolin (Ib). Eine Lösung von 5,0 g 5-Chlor-2-nitro-N-phenäthyl-benzamid in 80 ml Xylol wurden bei  $50^\circ$  mit 16,0 g Phosphorpentoxid versetzt, unter Rühren 75 Minuten zum Rückfluss erhitzt und mit Eiswasser versetzt. Man filtrierte von unlöslichem Ausgangsmaterial (2,6 g) ab, extrahierte das wässrige Filtrat mit Äther und stellte die wässrige Schicht mit 40-proz. Natronlauge alkalisch. Das 1-(5-Chlor-2-nitrophenyl)-3,4-dihydro-isochinolin (Ib) kristallisierte aus. Smp. 131–134°. IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 1620, 1570, 1534, 1350  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$  (286,7) Ber. C 62,84 H 3,87 N 9,77% Gef. C 63,14 H 3,72 N 9,72%

4. 1-(2-Amino-5-chlorphenyl)-3,4-dihydro-isochinolin-dihydrochlorid (VIb · 2HCl). Eine Lösung von 2,0 g 1-(5-Chlor-2-nitrophenyl)-3,4-dihydro-isochinolin (Ib) in 100 ml 3N Salzsäure wurde auf  $85^\circ$  erwärmt, unter Rühren mit 6,0 g Eisenpulver versetzt und 1 Std. bei  $85\text{--}90^\circ$  gehalten. Die abgekühlte Mischung stellte man mit konz. Ammoniaklösung alkalisch. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und dreimal mit heissem Äthanol extrahiert. Die vereinigten alkoholischen Extrakte wurden auf ein kleines Volumen eingengt und mit einer äthanolischen Lösung von Chlorwasserstoff versetzt: es kristallisierten 1,8 g 1-(2-Amino-5-chlorphenyl)-3,4-dihydro-isochinolin-dihydrochlorid vom Smp. 218–225°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Cl}_2\cdot 2\text{HCl}$  (329,66) Ber. C 54,65 H 4,59 N 32,26% Gef. C 54,78 H 4,43 N 31,87%

5. 1-[2-(2-Bromacetamido)-5-chlorphenyl]-3,4-dihydro-isochinolin-hydrobromid (VIIb). Die aus 1,8 g 1-(2-Amino-5-chlorphenyl)-3,4-dihydro-isochinolin-dihydrochlorid (VIb · 2HCl) erhaltene Base wurde in 30 ml Eisessig gelöst und langsam mit einer Lösung von 0,6 ml Bromacetylbromid in 5 ml Eisessig versetzt. Das Produkt VIIb kristallisierte aus, es wurde nach einer Stunde abfiltriert: 2,05 g Kristalle, nach Umlösen aus Methanol-Äther Smp. 203–205°. IR. (KBr): 1695, 1640, 1610, 1570, 1520, 1488, 1300  $\text{cm}^{-1}$  (breite Salz-Bande bei 3300–2200  $\text{cm}^{-1}$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{Cl}_2\cdot \text{HBr}$  (378,70) Ber. C 44,52 H 3,30 Cl+Br 42,58% Gef. C 44,80 H 3,61 Cl+Br 42,69%

6. 2-Chlor-6,7,9,10-tetrahydro-6-oxo-5H-isochino[2,1-d][1,4]benzodiazepiniumbromid (VIIIb). 1,9 g VIIb wurde mit einer Mischung von Methylenchlorid und verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung geschüttelt. Die organische Phase wurde rasch abgetrennt und zur Trockene ver-

dampft. Den Rückstand löste man in 50 ml Äthanol und erhitzte 30 Minuten zum Rückfluss. Durch Zugabe von Äther wurde VIII b zur Kristallisation gebracht. Man erhielt 1,2 Kristalle, die nach Umlösen aus Methanol-Äther bei 282–283° schmolzen. IR. (KBr): 3356, 1715, 1616, 1608, 1570, 1488  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{Br}$  (342,23) Ber. Cl + Br 30,55% Gef. Cl + Br 30,53%

7. d,1-2-Chlor-5,9,10,14b-tetrahydro-isochino[2,1-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-on (Vb). Zu einer Lösung von 1,0 g VIII b in 50 ml Methanol gab man 0,5 g Natriumborhydrid. Es wurde 15 Minuten gerührt und dann mit Wasser versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert (0,7 g) und aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 233–235°. IR. (KBr): 3030, 2925, 2809, 1686, 1488  $\text{cm}^{-1}$ . NMR. ( $\text{DMSO}-D_6$ ): 2,83/2,62 (4) m ( $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}$ ), 3,33/2,70 (2) d, AB,  $J = 11$  cps ( $-\text{CH}_2\text{N}$ ); 5,24 (1) s ( $>\text{CHN}$ ); 7,2/6,5 (7) m (arom. H); 10,1 (1) s (NH).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ON}_2\text{Cl}$  Ber. C 68,34 H 5,06 N 9,38% Gef. C 68,45 H 5,10 N 9,44%

8. 1-[2-(2-Bromacetamido)-5-nitrophenyl]-3,4-dihydro-isochinolin-hydrobromid (VII c). Zu einer auf  $-10^\circ$  abgekühlten Lösung von 1,0 g 1-(2-Amino-5-nitrophenyl)-3,4-dihydro-isochinolin in 30 ml Äther und 5 ml Dimethoxyäthan tropfte man eine Lösung von 0,85 g Bromacetyl bromid in 10 ml Äther. Es wurde 30 Minuten bei  $-10^\circ$  gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol-Äther umkristallisiert. Smp. 210–212° (Zers.). UV.: 233 (27100) nm. IR. (KBr): 2680, 1690, 1645, 1609, 1527, 1355  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3\text{Br}_2$  (469,1) Ber. C 43,52 H 3,22% Gef. C 43,39 H 3,55%

9. 2-Nitro-6,7,9,10-tetrahydro-6-oxo-5H-isochino[2,1-d][1,4]benzodiazepinumbromid (VIII c). 1,0 g VII c wurde in 20 ml Äthanol gelöst und 30 Min. zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol-Methanol umkristallisiert. Smp. 220–222° (Zers.). IR. (KBr): 1710, 1609, 1578, 1521, 1340  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_3\text{Br}$  (388,2) Ber. C 52,60 H 3,64 Br 20,58% Gef. C 52,21 H 3,88 Br 20,85%

10. Racemisches 2-Nitro-5,9,10,14b-tetrahydro-isochino[2,1-d][1,4]benzodiazepin-6-(7H)-on-hydrochlorid (Vc · HCl). Zu einer Lösung von 2,0 g VIII c in 50 ml Methanol gab man eine Lösung von 1,0 g Natriumborhydrid in 10 ml Wasser. Nach 10 Min. Rühren bei Zimmertemperatur wurde Eiswasser zugesetzt. Die ausgefallenen Kristalle (Vc, Smp. 234–236°) wurden sofort in Äthanol gelöst und durch Zugabe von äthanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid Vc · HCl übergeführt; nach Umlösen aus Methanol Smp. 264–266°. UV.: 272 (10850) nm. IR. (KBr): 1700, 1603, 1592, 1582, 1485, 769  $\text{cm}^{-1}$ . Breite Salz-Bande bei 2200–3200  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$  (345,7) Ber. C 59,05 H 4,67 N 12,16 Cl 10,26%  
Gef. „ 58,79 „ 4,78 „ 12,09 „ 10,18%

11. d,1-5-Methyl-5,9,10,14b-tetrahydro-isochino[2,1-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-on (IX a) und IX a · HCl. Zu einer Lösung von 10,0 g Va in 260 ml Dimethylformamid wurden nacheinander 2,10 g Natriummethylat und 2,7 ml Methyljodid gegeben. Nach Rühren bei Zimmertemperatur über Nacht wurde auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand (5,0 g) wurde auf Silicagel chromatographiert. Die Methylenchlorid-Aceton-(92:8)-Fraktionen lieferten 2,0 g reines, amorphes IX a. UV.: 237 (9600) nm. IR. (KBr): 2816, 2770, 1675, 1598, 1487, 739  $\text{cm}^{-1}$ . NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,5–3,2 (4) m ( $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}$ ); 3,36 (3) s ( $\text{CH}_3$ ); 3,46/2,78 (2) d, AB,  $J = 11$  cps ( $-\text{CH}_2\text{N}$ ); 5,26 (1) s ( $>\text{CH}$ ); 6,6–7,4 (8) m (arom. H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ON}_2$  (278,3) Ber. C 77,67 H 6,52 N 10,07% Gef. C 77,22 H 6,59 N 10,08%

12. d,1-2-Chlor-5-methyl-5,9,10,14b-tetrahydro-isochino[2,1-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-on (IX b) und IX b · HCl. Zu einer Lösung von 3,0 g racemischem Vb in 50 ml Dimethylformamid wurde 500 mg Natriumhydrid gegeben. Nach 15 Min. Rühren wurden 1,7 g Methyljodid in 5 ml Dimethylformamid und nach weiteren 45 Min. Eiswasser zugefügt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und in Methylenchlorid gelöst. Diese Lösung wusch man mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und verdampfte das Lösungsmittel. Der Rückstand wurde in Hexan gelöst. Man filtrierte von Unlöslichem ab und verdampfte das Filtrat zur Trockene. Der Rückstand, in wenig

Alkohol gelöst, wurde mit 1 ml 5N äthanolischer Salzsäure versetzt. Nach Zugabe von Äther kristallisierte IX, HCl aus; nach Umkristallisieren aus Äthanol-Äther Smp. 272–273°.

$C_{18}H_{17}ON_2Cl \cdot HCl$  (349,27) Ber. C 61,90 H 5,19 N 8,02% Gef. C 62,19 H 5,27 N 8,22%

Die aus IXb · HCl gewonnene Base IXb wurde aus Hexan umkristallisiert. Smp. 120–122° IR. ( $CHCl_3$ ): 3020, 2940, 2817, 1667, 1488  $cm^{-1}$ . NMR. ( $CDCl_3$ ): 2,90/2,68 (4) m (N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C); 3,33. (3) s (CH<sub>3</sub>); 3,47/2,77 (2) d, AB ( $J = 11$  cps); 5,24 (1) s (>CH); 7,2/6,6 (7) m (arom. H).

$C_{18}H_{17}ON_2Cl$  (312,8) Ber. C 69,12 H 5,48 N 8,96% Gef. C 69,39 H 5,54 N 8,97%

#### SUMMARY

Starting from 1-aryl-dihydroisoquinolines, new tetrahydroisoquinobenzodiazepines have been synthesized. The pharmacological investigation indicated some sedative, muscle relaxant and anticonvulsant properties similar to those encountered in known 1,4-benzodiazepine derivatives.

Chemische Forschungsabteilung  
der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. A. ARCHER, S. S. HO, A. STEMPEL & L. H. STERNBACH, J. chem. Soc. 1966, im Druck.
- [2] «Psychopharmacological Agents», edited by MAXWELL GORDON, S. 137, Academic Press, New York 1964.
- [3] V. M. RODIONOV & E. V. YEVORSKAYA, Ž. obšč. Chim. 13, 491 (1943).

---

#### Errata

Helv. 43, 1189 (1960), Abhandlung Nr. 151 von R. NEHER & A. WETTSTEIN, 4. Zeile von unten soll der berechnete Wert für  $\Delta M_D$  –12,6 statt –95 lauten.

Helv. 49, 618 (1966), mémoire n° 71 de Y. R. NAVES & P. ARDIZIO, 2e ligne à partir du bas, lire 16 cps au lieu de 36 cps.

---