

## 259. Über in 5-Stellung basisch substituierte 5H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepine

2. Mitteilung über siebengliedrige Heterozyklen<sup>1)</sup>

von **F. Hunziker, F. Künzle** und **J. Schmutz**

(24. VIII. 63)

Im Rahmen unserer Arbeiten über siebengliedrige Heterozyklen haben wir über die Synthese und pharmakologische Wirkung von 10,11-Dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepinen I und die entsprechenden hydrierten Derivate II mit einer basischen Seitenkette in 10-Stellung berichtet<sup>1)</sup>. Im folgenden beschreiben wir die Synthese von 5H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepinen vom Typus VIII<sup>2)</sup>, IX<sup>3)</sup> und X<sup>4)</sup> mit einer basischen Seitenkette in 5-Stellung.

Verbindungen vom Typus X und IX interessierten uns besonders wegen der Iso-sterie ihrer Ringsysteme mit 5H-Dibenzo[b,f]azepin (Iminostilben; III a) bzw. 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin (Iminodibenzyl; III b), deren in 5-Stellung basisch substituierte Derivate (Insidon<sup>®</sup>) bzw. Imipramin<sup>®</sup>) Eingang in die Therapie gefunden haben.

5H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepine X (Tab. 1)<sup>7)</sup>: Der Syntheseweg wird durch die Formelbilder IV → V → VI → VII → X veranschaulicht. Auf ähnlichem Weg, durch Cyclisierung von N-Methyl- und N-Phenyl-*o*-acylamino-diphenylaminen mit POCl<sub>3</sub>, haben SHORT & BRODRICK<sup>8)</sup> 5-Methyl- bzw. 5-Phenyl-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepine hergestellt. *o*-Nitrodiphenylamine IV wurden mit NaNH<sub>2</sub> und Aminoalkylhalogeniden zu den Basen V kondensiert. Bei der Reduktion zu den Aminen VI bewährten sich chemische Methoden nur in Einzelfällen. Katalytische Hydrierung in gebräuchlicher Ausführung versagte zunächst bei Gegenwart von Hydrogenolyse-empfindlichen Kernsubstituenten (Chlor-, Methylthio-). Erstaunlich gut bewährte sich in solchen Fällen schliesslich die Hydrierung mit RANEY-Nickel in *Essigester*<sup>9)</sup>. Die Amine VI wurden in üblicher Weise acyliert. Für die Cyclisierung der Acylderivate VII zu X (BISCHLER-NAPIERALSKI-Reaktion) bewährte sich durchwegs Polyphosphorsäure; einzig Methoxy-Derivate gaben wegen teilweiser Entmethylierung mässige Ausbeuten.

<sup>1)</sup> F. HUNZIKER, H. LAUENER & J. SCHMUTZ, *Arzneimittel-Forsch.* **13**, 324 (1963).

<sup>2)</sup> J. SCHMUTZ & F. HUNZIKER, *Franz. Pat. M.* 911 (DR. A. WANDER S.A.); *Schweiz. Prior.* vom 22. 9. 59.

<sup>3)</sup> J. SCHMUTZ & F. HUNZIKER, *Franz. Pat. M.* 1000 (DR. A. WANDER S.A.); *Schweiz. Prior.* vom 22. 9. 59.

<sup>4)</sup> DR. A. WANDER A.G., *Brit. Pat.* 907646; *Chem. Abstr.* **58**, 11385c (1963).

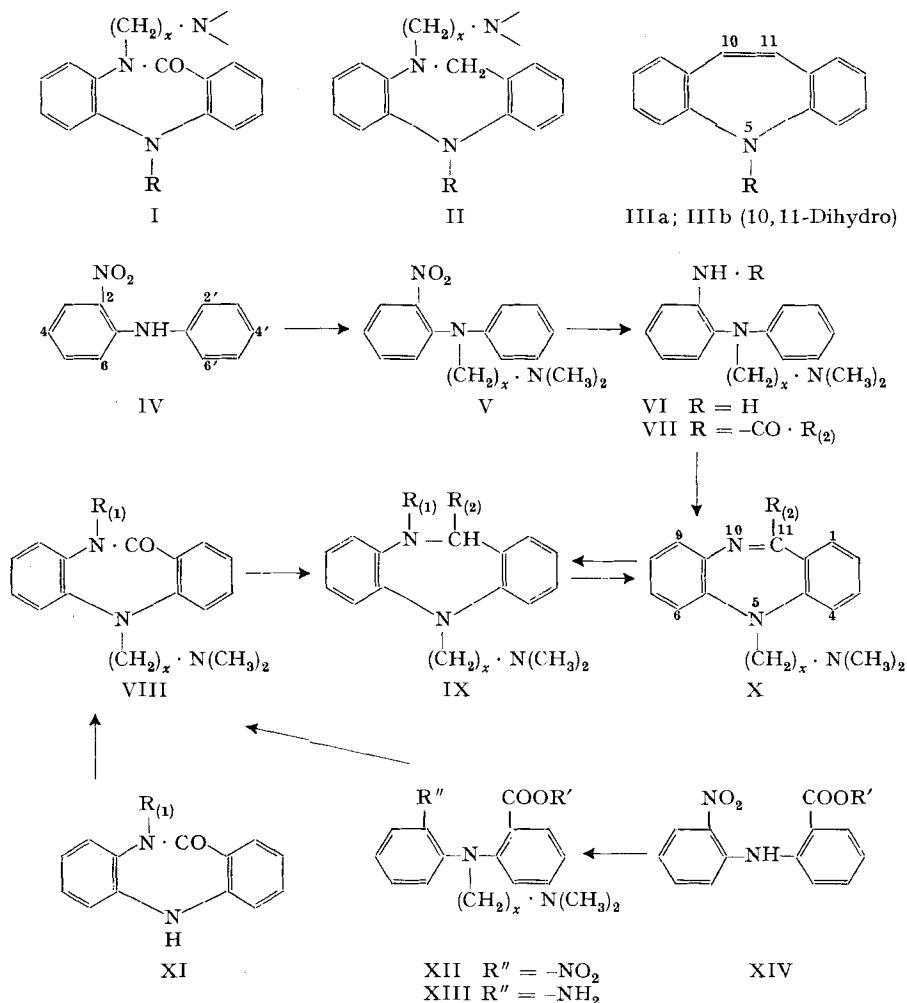
<sup>5)</sup> E.-J. DONZALLAZ, *Praxis* **50**, 1094 (1961); P. B. SCHNEIDER & J. L. VILLA, *ibid.* **50**, 1378 (1961).

<sup>6)</sup> W. SCHINDLER & F. HÄFLIGER, *Helv.* **37**, 472 (1954); R. DOMENJOZ & W. THEOBALD, *Arch. int. Pharmacodyn.* **120**, 450 (1959); R. KUHN, *Schweiz. med. Wschr.* **87**, 1135 (1957).

<sup>7)</sup> Wir beschränken uns auf die Beschreibung von 5-Dimethylaminoalkyl-Derivaten; weitere Beispiele siehe <sup>2)</sup> <sup>3)</sup> <sup>4)</sup>.

<sup>8)</sup> W. F. SHORT & C. I. BRODRICK, *Brit. Pat.* 738013 (BOOTS PURE DRUG CO. LTD.), *Chem. Abstr.* **50**, 13102e (1956).

<sup>9)</sup> R. JAGUES, A. ROSSI, E. URECH, H. J. BEIN & K. HOFFMANN, *Helv.* **42**, 1265 (1959).



Nicht vermerkt, jedoch inbegriffen sind in diesem Schema Substituenten an den Benzolringen (siehe Tab. 1-4)

Der Ringschluss von *N*-( $\beta$ -Dimethylaminoäthyl)-2-acetamido-3'-methoxy-diphenylamin (VII-55; Tab. 4) und seinem Homologen VII-65 lässt 2 Stellungsisomere erwarten. Im ersten Fall wurden beide in Kristallen erhalten, im zweiten Fall nur das in grösserer Menge anfallende Isomere als Maleat. Die in grösserer Menge erhaltenen Isomeren sind sehr wahrscheinlich die 3-Methoxy-Derivate X-6, bzw. X-16; ihre IR.-Spektren in  $\text{CS}_2$  zeigen 4 Banden mittlerer Intensität im Bereich von 800 bis  $875 \text{ cm}^{-1}$  (1,2,4-Trisubstitution). Das bei der Cyclisierung von VII-55 erhaltene zweite Isomere ist sehr wahrscheinlich das 1-Methoxy-Derivat X-4; sein IR.-Spektrum in  $\text{CS}_2$  zeigt eine Bande mittlerer Intensität bei  $787 \text{ cm}^{-1}$  (1,2,3-Trisubstitution). Zum Vergleich dienten die IR.-Spektren der strukturell eindeutigen 2-Methoxy- und 4-Methoxy-Derivate X-5 bzw. X-7 ( $800\text{--}875 \text{ cm}^{-1}$  bzw.  $787 \text{ cm}^{-1}$ ).

Die 5*H*-Dibenzo[*b,e*]-1,4-diazepine X sind gelbe zweibasische Verbindungen. Das UV.-Spektrum von X-2 in Alkohol zeigt Maxima bei: 215–217 (28000), 241 (20850), 295–296 (3835) m $\mu$  ( $\epsilon$ ).

10,11-Dihydro-11-oxo-5*H*-dibenzo[*b,e*]-1,4-diazepine VIII (Tab. 2)<sup>7)</sup>: Für Lactame VIII ( $R_{(1)} = H$ ) wird der Syntheseweg durch die Formelfolgen XIV  $\rightarrow$  XII  $\rightarrow$  XIII  $\rightarrow$  VIII dargestellt. Die 2-Nitro-diphenylamin-2'-carbonsäureester XIV ( $R' = -CH_3$  oder  $-C_2H_5$ )<sup>1)</sup> wurden mit  $NaNH_2$  und Aminoalkylhalogeniden zu den basischen Nitroestern XII umgesetzt. Die Ausbeuten (60–70%) waren dabei im allgemeinen geringer als bei der analogen Reaktion IV  $\rightarrow$  V. Bei Anwesenheit Hydrogenolyseempfindlicher Substituenten bewährte sich für die katalytische Hydrierung zu den Aminoestern XIII ebenfalls RANEY-Nickel in Essigester<sup>9)</sup>. Die Zwischenstufen XII und XIII wurden nicht rein isoliert, da die hochsiedenden Nitroester sich bei der Destillation zersetzen und die Aminoester schon bei der Aufarbeitung teilweise lactamisiert wurden. Wir haben früher gezeigt<sup>1)</sup>, dass diese Ringschlussreaktion durch Basen katalysiert wird. Offenbar genügt dazu die Basizität der Seitenkette. Demnach liessen sich die basisch substituierten Aminoester XIII thermisch unter mildereren Bedingungen cyclisieren als die unsubstituierten 2-Amino-diphenylamin-2'-carbonsäureester<sup>1)</sup>.

Wie die IR.-Spektren zeigen, liegen die Lactame VIII ( $R_{(1)} = H$ ) in der Amid- und nicht in der tautomeren Imidol-Form vor. So zeigt das IR.-Spektrum von VIII-21 in Chloroform keine OH-Bande, wohl aber zwei NH-Banden: eine scharfe bei 3370  $cm^{-1}$  (monomer) und eine verbreiterte bei 3160  $cm^{-1}$  (assoziiert); die CO-Absorption liegt bei 1650  $cm^{-1}$ . Im IR.-Spektrum in KBr erscheinen eine NH-Bande bei 3150  $cm^{-1}$  und die CO-Bande bei 1650  $cm^{-1}$ .

Die Lactame VIII ( $R_{(1)} = H$ ) mit ihrem eindeutigen Syntheseweg dienen zur Abklärung der Struktur der Lactame I ( $R = H$ ) und ihrer Entstehung durch selektive Aminoalkylierung von Lactamen XI ( $R_{(1)} = H$ ) am N-10<sup>1)</sup>. Monoalkylierung der letzteren mit Methyljodid erfolgt ebenfalls am N-10; die Methylierungsprodukte XI ( $R_{(1)} = -CH_3$ ) ergaben nach Aminoalkylierung am N-5 Basen, z. B. VIII-27, die gegenüber Lactamen I ( $R = -CH_3$ , 5-Stellung durch Synthese gesichert)<sup>1)</sup> die Substituenten am N-5 und N-10 in vertauschter Stellung aufweisen.

Alle Lactame I, VIII und XI zeigen sehr ähnliche UV.-Spektren mit nur einem ausgeprägten Maximum<sup>1)</sup>. Die Spektren werden durch Kernsubstitution wenig, durch Alkylreste am N-5 und/oder N-10 praktisch nicht beeinflusst.

10,11-Dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]-1,4-diazepine IX (Tab. 3)<sup>7)</sup>: Diese Substanzen erhielten wir aus Azomethinen X durch Reduktion mit  $LiAlH_4$ , bei Abwesenheit Hydrogenolyseempfindlicher Substituenten auch durch katalytische Hydrierung. Verbindungen IX ( $R_{(2)} = H$ ) wurden besser aus den entsprechenden Lactamen VIII mit  $LiAlH_4$  erhalten; IX-42 und -46 stellten wir auf beiden Wegen dar. Andererseits konnte IX-35 mit  $Hg^{II}$ -Acetat zu X-1 dehydriert werden. Die auf mehr als einem Weg erhaltenen Substanzen waren nach Misch-Smp., Analyse, UV.- und IR.-Spektrum identisch. Die Konstitution der Verbindungen vom Typus VIII, IX und X wird durch diese Verknüpfungen bestätigt.

Die zweibasischen Verbindungen IX lassen sich am N-10 acylieren (vgl. IX-36, 38, 39, 48; Tab. 3). Das UV.-Spektrum von IX-46 in Alkohol zeigt Maxima bei: 230 (22500), 268 (6200), 309 (4200) m $\mu$  ( $\epsilon$ ).

Nach Abschluss dieser Arbeit ist die Reduktion von 10,11-Dihydro-11-oxo-5-( $\beta$ -dimethylamino-propionyl)-5*H*-dibenzo[b, e]-1,4-diazepin zu IX-46 beschrieben worden; als Nebenprodukt entstand dabei in 4-proz. Ausbeute auch VIII-32<sup>10</sup>).

*Pharmakologisches «Screening»*<sup>11</sup>): Die Anti-Reserpin- bzw. Anti-Benzochinolin-Wirkung<sup>12</sup>) gilt heute als pharmakologischer Test für das «Screening» von Antidepressiva; wir benützten dazu das Benzochinolin-Derivat *Tetrabenazin* (*Nitoman*®). Unter den 10,11-Dihydrodiazepinen IX (Tab. 3) fanden sich mehrere Vertreter mit einer starken Anti-*Tetrabenazin*-Wirkung, für IX-43 in der Grössenordnung der Wirkung von *Imipramin*. Dieselbe, allerdings viel schwächere Wirkung zeigten einige der pharmakologisch sonst wenig charakteristischen *Diazepine X* (Tab. 1). Die 11-Oxo-diazepine VIII (Tab. 2) stechen durch ihre antihistaminäre und antianaphylaktische Wirkung hervor, vor allem solche mit einem Substituenten in 8-Stellung (VIII-26, 28, 30). VIII-28 ist bei geringerer akuter *p. o.* Toxizität gegen Histaminasthma und anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens ca. 2mal, bzw. 4mal wirksamer als *d, l-Chlorpheniramin*.

### Experimenteller Teil

Alle Smp. sind auf dem KOFER-Block bestimmt. Die Analysen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (Herrn A. EGLI), die Interpretation der IR.-Spektren Herrn Dr. W. MICHAELIS. Die Experimentalbeispiele gelten grundsätzlich für alle analogen Substanzen; Ausnahmen sind in Fussnoten erwähnt. «Übliche Aufarbeitung» bedeutet: organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, Filtrat eingengt und an  $Al_2O_3$  geklärt.

Die folgenden, noch nicht bekannten 2-Nitrodiphenylamine wurden hergestellt durch Kondensation von *o*-Nitro-chlor- bzw. *o*-Nitro-brom-benzol mit *m*-Anisidin bzw. *o*-Thio-anisidin in Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat und Cu-Pulver<sup>13</sup>).

*2-Nitro-3'-methoxy-diphenylamin*: Rotes Öl vom Sdp. 154–158°/0,07 Torr.

$C_{13}H_{12}O_3N_2$  (244,24) Ber. C 63,92 H 4,95 N 11,47% Gef. C 63,65 H 5,20 N 11,44%

*2-Nitro-2'-methylthio-diphenylamin*: Aus Äther-Petroläther orangerote Nadeln vom Smp. 96–97°.

$C_{13}H_{12}O_2N_2S$  Ber. C 59,88 H 4,65 N 10,76 S 12,32%  
(260,31) Gef. „ 60,22 „ 4,68 „ 10,63 „ 12,42%

*N-( $\gamma$ -Dimethylaminopropyl)-2-nitro-5-methoxy-diphenylamin* (V;  $x = 3$ ; 5-OCH<sub>3</sub>): 12,2 g 2-Nitro-5-methoxy-diphenylamin wurden mit 2,35 g NaNH<sub>2</sub> in 70 ml abs. Dioxan 1 Std., dann nach Zusatz von 8,7 g  $\gamma$ -Dimethylamino-propylchlorid in 40 ml Benzol weitere 20 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt, die Ätherphase mit Wasser gewaschen und erschöpfend mit 1*N* Essigsäure ausgeschüttelt. Die sauren Auszüge stellte man mit konz. Ammoniaklösung alkalisch und schüttelte die Base mit Äther aus. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man aus Äther-Petroläther 12,5 g (76% d. Th.) orangerote, glänzende Körner vom Smp. 85–87°<sup>14</sup>).

$C_{18}H_{18}O_3N_3$  (329,39) Ber. C 65,63 H 7,04 N 12,76% Gef. C 65,27 H 6,92 N 12,74%

<sup>10</sup>) A. M. MONRO, R. M. QUINTON & T. I. WRIGLEY, *J. med. Chemistry* 6, 255 (1963).

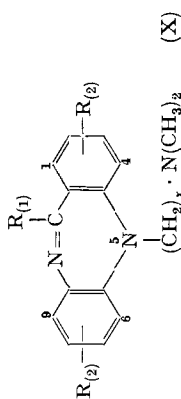
<sup>11</sup>) Diese Resultate verdanken wir den Herren Dr. H. LAUENER und Dr. G. STILLE unserer pharmakologischen Abteilung.

<sup>12</sup>) F. SULSER, J. WATTS & B. B. BRODIE, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 96, 279 (1962); vgl. A. PLETCHER, *Amer. J. mental Deficiency* 67, 238 (1962).

<sup>13</sup>) Methode vgl. F. ULLMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 332, 97 (1904).

<sup>14</sup>) Alle übrigen Nitroverbindungen V wurden nur als rote Öle erhalten, deren Sdp. zwischen 155 und 190°/0,01 Torr variierte. Hochsiedende Vertreter sind nicht ohne Zersetzung destillierbar; sie wurden im allgemeinen als Rohprodukte weiterverarbeitet.

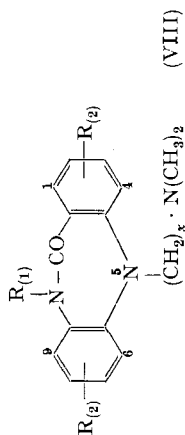
Tabelle I



Nr.	R <sub>(1)</sub>	R <sub>(2)</sub>	x	Sdp. bzw. Smp.		Bruttoformel	berechnet			Analyse gefunden		
				B = Base	M = Maleat		(Mol.-Gew.)	C %	H %	N %	C %	H %
1	-H	-H	2	B: Smp. 98° / Ae-Pe*)		C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub>	76,44	7,22	15,84	76,20	7,32	15,73
2	-CH <sub>3</sub>	-H	2	B: Smp. 113-15°/Ae		C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub>	77,38	7,58	15,04	77,50	7,62	15,11
3	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	2	B: Smp. 72-74°/Pe		C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub>	78,13	8,20	13,66	78,12	8,30	13,50
4	-CH <sub>3</sub>	1-OCH <sub>3</sub>	2	B: Smp. 104-05°/Ae-Pe		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>3</sub>	73,75	7,49	13,58	73,84	7,57	13,56
5	-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	2	B: Smp. 103-04°/Ae-Pe		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>3</sub>	73,75	7,49	13,58	73,82	7,74	13,49
6	-CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	2	B: Smp. 100-01°/Ae		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>3</sub>	73,75	7,49	13,58	73,55	7,78	13,56
7	-CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	2	B: Smp. 94-97°/Pe		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>3</sub>	73,75	7,49	13,58	74,00	7,56	13,49
8	-CH <sub>3</sub>	4-SCH <sub>3</sub>	2	B: Smp. 78-81°/Pe		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> SN <sub>3</sub>	70,11	7,12	12,91	70,23	7,11	12,73
9	-H	7-Cl	2	B: Smp. 91-93°/Ae-Pe		C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> Cl	68,11	6,05	14,02	68,20	6,13	14,02
10	-CH <sub>3</sub>	7-Cl	2	B: Smp. 97-98°/Ae-Pe		C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> Cl	68,89	6,42	13,39	68,85	6,41	13,26
11	-CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>	2	B: Smp. 101-03°/Ae-Pe		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>3</sub>	73,75	7,49	13,58	73,75	7,68	13,38
12	-CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	2	M: Smp. 151-54°/Ac-Ae		C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub>	67,46	6,65	10,26	67,48	6,68	10,37
13	-H	-H	3	B: Sdp. 162°/0,01		C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub>	77,38	7,58	15,04	77,35	7,80	14,90
14	-CH <sub>3</sub>	-H	3	B: Sdp. 164°/0,01		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub>	77,77	7,90	14,32	77,50	8,10	14,25
15	-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	3	M: Smp. 138-39°/Ac-Ae		C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	65,58	6,65	9,56	65,47	6,58	9,40
16	-CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	3	M: Smp. 160-64°/Me-Ae		C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	65,58	6,65	9,56	65,35	6,72	9,40
17	-CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	3	B: Smp. 90-91°/Ae-Pe		C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>3</sub>	74,27	7,79	12,99	74,10	7,80	12,85
18	-H	7-Cl	3	M: Smp. 155-56°/Alk-Ae		C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl	61,46	5,63	9,78	61,14	5,29	9,56
19	-CH <sub>3</sub>	7-Cl	3	M: Smp. 182-86°/Me-Ae		C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl	62,23	5,90	9,47	62,16	6,10	9,49
20	-CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>	3	M: Smp. 152-55°/Ac-Ae		C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	65,58	6,65	9,56	64,68	6,67	9,56

\*) Ae = Äther; Ac = Aceton; Alk = Äthanol; Me = Methanol; Pe = Petroläther.

Tabelle 2

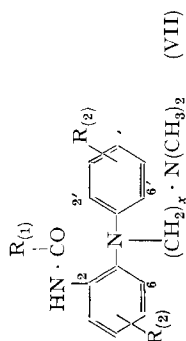


Nr.	R <sup>(1)</sup>	R <sup>(2)</sup>	x	Smp.	Base (Ac-Fe) HCl = HCl-Salz	Brutto- formel	(Mol.-Gew.)	Analyse					
								berechnet			gefunden		
								C %	H %	N %	C %	H %	N %
21	-H	-H	2	194-96°		C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub>	(281,35)	72,57	6,81	14,94	72,70	6,94	15,00
22	-H	3-Cl	2	194-97°		C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> Cl	(315,80)	64,65	5,74	13,31	64,00	5,59	13,29
23	-H	7-Cl	2	202-04°		C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> Cl	(315,80)	64,65	5,74	13,31	64,79	5,66	13,08
24	-H	7-OCH <sub>3</sub>	2	203-05°		C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	(311,37)	69,43	6,80	13,50	69,60	6,73	13,64
25	-H	7-SCH <sub>3</sub>	2	185-87°		C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> OSN <sub>3</sub>	(327,43)	66,02	6,46	12,83	66,02	6,45	12,91
26	-H	8-CH <sub>3</sub>	2	165-67°		C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>3</sub>	(295,37)	73,19	7,17	14,23	72,95	7,18	14,25
27	-CH <sub>3</sub>	8-CH <sub>3</sub>	2	71-75°		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>3</sub>	(309,40)	73,75	7,49	13,58	73,56	7,61	13,86
28	-H	8-Cl	2	186-87°		C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> Cl	(315,80)	64,65	5,74	13,31	64,51	5,75	13,42
29	-H	8-CF <sub>3</sub>	2	122-38°		C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> F <sub>3</sub>	(349,35)	61,88	5,19	12,03	61,50	5,25	11,81
30	-H	8-OCH <sub>3</sub>	2	157-59°		C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	(311,37)	69,43	6,80	13,50	69,70	6,86	13,64
31	-CH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>	2	115-18°		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	(325,40)	70,13	7,12	12,91	70,30	7,21	13,00
32	-H	-H	3	151-52°		C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>3</sub>	(295,37)	73,19	7,17	14,23	73,25	7,37	13,90
33	-H	7-Cl	3	HCl: 244-45° *)		C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	(366,29)	59,02	5,78	11,47	58,80	6,00	11,30
34	-H	8-Cl	3	183-85°		C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>3</sub> Cl	(329,82)	65,54	6,11	12,74	65,70	6,20	12,50

\*) aus Me-Ac.



Tabelle 4



Nr.	R <sub>(1)</sub>	R <sub>(2)</sub>	x	Sdp. bzw. Smp. Base (Ae-Pe) HCl=HCl-Salz (Me-Ae)	Brutto- formel	(Mol.-Gew.)	Analyse					
							berechnet	gefunden	C %	H %	N %	H %
51	-H	-H	2	Smp. 85-86°	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>3</sub>	(283,36)	72,05	7,47	14,83	72,01	7,54	14,88
52	-CH <sub>3</sub>	-H	2	Smp. 72°	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>3</sub>	(297,39)	72,69	7,80	14,13	72,32	8,00	13,90
53	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	2	Sdp. 170°/0,01	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> ON <sub>3</sub>	(325,44)	73,81	8,36	12,91	73,20	8,54	13,00
54	-CH <sub>3</sub>	4'-OCH <sub>3</sub>	2	HCl: Smp. 192-94°	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl	(363,88)	62,71	7,20	—	62,50	7,30	—
55	-CH <sub>3</sub>	3'-OCH <sub>3</sub>	2	Smp. 79-80°	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	(327,41)	69,70	7,70	12,84	69,62	7,72	12,96
56	-CH <sub>3</sub>	2'-OCH <sub>3</sub>	2	Smp. 94-93°	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	(327,41)	69,70	7,70	12,84	69,66	6,90	12,82
57	-CH <sub>3</sub>	2'-SCH <sub>3</sub>	2	Smp. 130-32°	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> OSN <sub>3</sub>	(343,48)	66,43	7,34	12,23	66,49	7,42	12,09
58	-H	5-Cl	2	Smp. 123-25°	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ON <sub>3</sub> Cl	(317,81)	64,24	6,34	13,22	64,33	6,35	13,20
59	-CH <sub>3</sub>	5-Cl	2	Sdp. 175-80°/0,04	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>3</sub> Cl	(331,83)	65,15	6,68	12,66	65,02	6,99	12,58
60	-CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	2	Sdp. 200°/0,05	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	(327,41)	69,70	7,70	12,84	69,66	8,00	12,84
61	-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	2	Smp. 89-92°	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> ON <sub>3</sub>	(311,41)	73,28	8,09	13,49	73,09	8,02	13,39
62	-H	-H	3	Smp. 60-61°	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>3</sub>	(297,39)	72,69	7,80	14,13	72,40	7,95	14,18
63	-CH <sub>3</sub>	-H	3	Sdp. 154-55°/0,01	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>3</sub>	(311,41)	73,28	8,09	13,49	72,39	8,37	12,99
64	-CH <sub>3</sub>	4'-OCH <sub>3</sub>	3	Sdp. 182-86°/0,07	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	(341,44)	70,35	7,97	—	70,10	8,10	—
65	-CH <sub>3</sub>	3'-OCH <sub>3</sub>	3	Sdp. 190-95°/0,07	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	(341,44)	70,35	7,97	—	70,10	8,10	—
66	-CH <sub>3</sub>	2'-OCH <sub>3</sub>	3	Sdp. 185-90°/0,07	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	(341,44)	70,35	7,97	—	70,10	8,10	—
67	-H	5-Cl	3	Smp. 99-101°	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>3</sub> Cl	(331,84)	65,15	6,68	12,66	65,15	6,89	12,23
68	-CH <sub>3</sub>	5-Cl	3	Sdp. 182°/0,03	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>3</sub> Cl	(345,86)	65,97	6,99	12,15	66,25	7,28	11,81
69	-CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	3	Sdp. 200°/0,05	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	(341,44)	70,35	7,97	12,31	69,94	8,07	12,12



*N*-( $\beta$ -Dimethylaminoäthyl)-2-amino-5-chlor-diphenylamin (VI;  $x = 2$ ; 5-Cl): 68,4 g Nitroverbindung V ( $x = 2$ ; 5-Cl) nahmen mit 5 g RANEY-Nickel in 200 ml Essigester bei 20° und Normaldruck annähernd das theoretische H<sub>2</sub>-Volumen auf. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum zur Trockne gebracht, der Rückstand in Äther gelöst und an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> geklärt. Aus Äther-Petroläther erhielt man 59,5 g (96%) farblose Körner vom Smp. 101–102°<sup>15)</sup>.

C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> Cl	Ber. C 66,31	H 6,96	N 14,50	Cl 12,24%
(289,79)	Gef. „ 66,18	„ 7,03	„ 14,20	„ 11,94%

*N*-( $\beta$ -Dimethylaminoäthyl)-2-formamido-diphenylamin (VII-51, Tab. 4)<sup>16)</sup>: 35 ml wasserfreie Ameisensäure und 4,1 g Acetanhydrid wurden 2 Std. unter Rückfluss äquilibriert. Nach Zusatz von 7 g *N*-( $\beta$ -Dimethylaminoäthyl)-2-amino-diphenylamin (VI,  $x = 2$ ) erhitze man weitere 15 Std. unter Rückfluss. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Wasser gelöst, die Base mit konz. Ammoniaklösung unter Eiskühlung freigelegt und in Äther aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 6,85 g (88%) VII-51<sup>17)</sup>.

5-( $\beta$ -Dimethylaminoäthyl)-7-chlor-11-methyl-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (X-10, Tab. 1): 43,5 g Acetamido-Derivat VII-59 (Tab. 4) wurden mit 435 g Polyphosphorsäure (mittlerer Kondensationsgrad ca. 3,4<sup>18)</sup>) 1,5 Std. bei 150° gerührt. Den roten, homogenen Sirup zersetzte man mit Eis, stellte die Lösung mit konz. Ammoniaklösung alkalisch und schüttelte die Base mit Chloroform aus. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 34,4 g (83%) X-10.

*Trennung der Isomeren X-6 und X-4* (Tab. 1): Aus 31 g Acetamido-Derivat VII-55 und 310 g Polyphosphorsäure erhielt man 22,4 g eines gelben, viskosen Öls vom Sdp. 180–184°/0,05 Torr. Daraus wurden durch Kristallisation aus Petroläther, dann Äther, 9,6 g gelbe Nadeln vom Smp. 100–101° isoliert (reines X-6). Der Mutterlaugenrückstand von X-6 kristallisierte aus Petroläther zu einem Gemisch von Nadeln und prismatischen Kristallen. Die mechanisch ausgesuchten Prismen ergaben aus Äther-Petroläther gelbe prismatische Tafeln vom Smp. 104–105° (reines X-4), die mit X-6 eine Smp.-Depression zeigten. (Zur Konstitution siehe theor. Teil.)

5-( $\gamma$ -Dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (VIII-32, Tab. 2): 28,6 g 2-Nitro-diphenylamin-2'-carbonsäure-äthylester (XIV; R' = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) wurden mit NaNH<sub>2</sub> und  $\gamma$ -Dimethylamino-propylchlorid alkyliert, wie oben für V ( $x = 3$ ; 5-OCH<sub>3</sub>) beschrieben<sup>19)</sup>. Die 25 g rohen, öligen Nitroester XII ( $x = 3$ , R' = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) hydrierte man erschöpfend mit 2,5 g 5-proz. Pd-Kohle in 500 ml Alkohol bei Normaldruck und 20°. Der Eindampfrückstand der filtrierte Lösung wurde in 700 ml Xylol 15 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Xylols im Vakuum wurde der Rückstand in 1N Essigsäure aufgenommen, die Lösung mit Kohle geklärt, mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und die Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 9,25 g VIII-32<sup>20)</sup>.

8-Methoxy-10-methyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (XI; R<sub>(1)</sub> = -CH<sub>3</sub>; 8-OCH<sub>3</sub>): 12,0 g Lactam XI (R<sub>(1)</sub> = H; 8-OCH<sub>3</sub>)<sup>1</sup> in 70 ml abs. Dioxan wurden mit *K*-*t*-butylat (aus 2,1 g Kalium) in 40 ml *t*-Butanol 1 Std. und nach Zusatz von 20 g Methyljodid weitere 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand zwischen Chloroform und Kaliumhydrogencarbonat verteilt. Die organische Phase gab nach üblicher Aufarbeitung aus Chloroform-Petroläther 9,1 g (72%) farblose Prismen vom Smp. 165–166°.

C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (254,28)	Ber. C 70,85	H 5,55	N 11,02%	Gef. C 71,02	H 5,58	N 11,17%
--	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

<sup>15)</sup> Alle übrigen Aminoverbindungen VI wurden nur als gelbliche, autoxydable Öle erhalten, deren Sdp. zwischen 140 und 180°/0,01 Torr variierte. Nitroverbindungen V ohne Chlor- oder Methylthio-Substituent wurden in Alkohol hydriert. *N*-( $\beta$ -Dimethylaminoäthyl)-2-amino-2'-methylthio-diphenylamin wurde aus der Nitro-Vorstufe durch Reduktion mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> in wässrig-alkoholischer Kalilauge bereitet; Methode vgl. <sup>1)</sup>.

<sup>16)</sup> Methode vgl. C. W. HUFFMAN, J. org. Chemistry 23, 727 (1958).

<sup>17)</sup> Die Acetylderivate und VII-53 wurden durch kurzes Erwärmen mit Acetanhydrid bzw. *i*-Buttersäurechlorid-Pyridin und Stehenlassen während 10 Std. bei 20° erhalten.

<sup>18)</sup> Vgl. E. CHERBULIEZ & H. WENIGER, Helv. 29, 2006 (1946).

<sup>19)</sup> Die Natrium-Verbindungen von XIV sind allgemein tiefviolett gefärbt, voluminös und im Reaktionsmilieu schwerlöslich, so dass bei der Kondensation gut gerührt werden muss.

<sup>20)</sup> Die Ausbeuten überstiegen in keinem Fall wesentlich 50% d. Th. (bezogen auf die Nitroester XII).

8,10-Dimethyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (XI;  $R_{(1)} = -CH_3$ ; 8- $CH_3$ ): Synthese wie vorstehend, Smp. 166–168° (Aceton-Petroläther).

$C_{14}H_{14}ON_2$  (238,28) Ber. C 75,60 H 5,92 N 11,76% Gef. C 75,79 H 5,94 N 11,90%

5-( $\beta$ -Dimethylaminoäthyl)-8-methoxy-10-methyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (VIII-31, Tab. 2): Die Alkylierung mit  $\beta$ -Dimethylamino-äthylchlorid und  $NaNH_2$  wurde durchgeführt wie oben für V ( $x = 3$ ; 5- $OCH_3$ ) beschrieben. Das intermediär gebildete Metallierungsprodukt (Anion) war blutrot gefärbt. Aus 9,1 g XI ( $R_{(1)} = -CH_3$ , 8- $OCH_3$ ) erhielt man 7,2 g (61%) reines VIII-31.

5-( $\gamma$ -Dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (IX-46, Tab. 3): Die Reduktion sowohl des Lactams VIII-32 (Tab. 2) als auch der Azomethin-Verbindung X-13 (Tab. 1) erfolgte mit einem grossen Überschuss  $LiAlH_4$  in Tetrahydrofuran, wie für die Reduktion von I zu II beschrieben<sup>1)</sup>. Der erste Weg ergab die bessere Ausbeute (66%).

5-( $\beta$ -Dimethylaminoäthyl)-10,11-dihydro-11-methyl-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (IX-37, Tabelle 3): 20 g X-2 (Tab. 1) wurden mit 3 g RANEY-Nickel und 1 g 5-proz. Palladiumkohle in 120 ml Alkohol bei Normaldruck und 20° erschöpfend hydriert. Der Eindampfrückstand der filtrierten Lösung gab nach Klärung in Äther an  $Al_2O_3$  18 g reines IX-37 (89%).

5-( $\beta$ -Dimethylaminoäthyl)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (X-1, Tab. 1) durch Dehydrierung von IX-35<sup>2)</sup>: 1,32 g Base IX-35 (Tab. 3) erwärmte man mit 3,5 g Mercuriacetat in 25 ml Eisessig und 75 ml Wasser 2,5 Std. auf 110°. Nach Erkalten wurde die filtrierte Lösung mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und die Base in Äther aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Ätherrückstand (0,78 g) aus Äther-Petroläther 0,30 g gelbe Kristalle, die mit der durch Cyclisierung von VII-51 erhaltenen Substanz identisch waren.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Synthese von 3 Typen in 5-Stellung basisch substituierter 5H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepine beschrieben.

Diazepine X mit einer Azomethin-Brücke in 10,11-Stellung erhielt man durch Cyclisierung der entsprechenden *o*-Acylamino-diphenylamine VII mit Polyphosphorsäure, 11-Oxodiazepin-Derivate VIII ( $R_{(1)} = H$ ; Lactame) durch thermischen Ringschluss der basisch substituierten 2-Amino-diphenylamin-2'-carbonsäureester XIII. Die Lactame XI ( $R_{(1)} = H$ ) liessen sich selektiv zu XI ( $R_{(1)} = -CH_3$ ) methylieren und anschliessend in 5-Stellung zu VIII ( $R_{(1)} = -CH_3$ ) aminoalkylieren. 10,11-Dihydrodiazepin-Derivate IX wurden durch Reduktion ( $LiAlH_4$ , evtl. katalytisch) der Azomethin-Verbindungen X erhalten und, falls in 11-Stellung unsubstituiert, auch aus den Lactamen VIII mit  $LiAlH_4$ . Umgekehrt war die Azomethin-Reihe X auch durch Dehydrierung der 10,11-Dihydro-Derivate IX mit Mercuriacetat zugänglich. Pharmakologische Wirkungen werden summarisch beschrieben.

Forschungsinstitut DR. A. WANDER A.G., Bern

<sup>2)</sup> Methode vgl. E. SPÄTH & T. MEINHARD, Ber. deutsch. chem. Ges. 75, 406 (1942).