

174. Zum Stoffwechsel von Noveril®: ¹⁴C-Markierung und Synthese von Metaboliten

6. Mitteilung über siebengliedrige Heterocyclen¹⁾

von **F. Hunziker** und **O. Schindler**

(4. VIII. 65)

Zur Untersuchung des Stoffwechsels des kürzlich als Antidepressivum in die Therapie eingeführten 5-Methyl-10 β -dimethylamino-äthyl-10,11-dihydro-11-oxo-5*H*-dibenzo [b, e]-1,4-diazepin-hydrochlorids (I)²⁾ [2] [3] benötigten wir radioaktives I sowie als Vergleichssubstanzen einige potentielle Metaboliten. Nach den Ergebnissen der Stoffwechseluntersuchungen mit anderen Psychopharmaka, z. B. Chlorpromazin [4] und Imipramin [5], war zu erwarten, dass auch Noveril vorwiegend am Stickstoff der basischen Seitenkette entmethyliert und an den Benzolkernen hydroxyliert wird. Wir beschreiben hier die Synthese von ¹⁴C-markiertem Noveril (I), der potentiellen Metaboliten VIIa und b, XIIa und b sowie der 8-Hydroxy-Verbindung XVIIb³⁾.

Radioaktives Noveril (I) wurde durch Kondensation des Lactams Va (R' = H) [7] mit aus käuflichem, an den Äthankohlenstoffatomen ¹⁴C-markiertem β -Hydroxy-äthyl-dimethylamin-hydrobromid bereitetem β -Dimethylamino-äthylchlorid gewonnen (s. exper. Teil).

Zur Darstellung der Desmethylverbindungen VIIa und XIIa wurden zwei an sich naheliegende Wege erfolglos eingeschlagen (im exper. Teil nicht beschrieben):

1. Umsatz von I mit Chlorkohlensäure-äthylester gab zwar in guter Ausbeute das ölige Urethan II, dessen Verseifung zu VIIa unter Erhaltung der Lactambrücke jedoch nicht gelang; bei energischer saurer Verseifung entstand in Analogie zum Verhalten des Noverils (I-Hydrochlorid) selbst [2] das Decarboxylierungsprodukt III (Sdp. 141–143°/0,02 Torr).

2. Aus dem Lactam Va (R' = H) liess sich nach Kondensation mit NaNH₂ und Äthylenchlorhydrin-tetrahydropyranyl-äther und anschliessender saurer Verseifung die reine β -Hydroxy-äthyl-Verbindung Va (R' = -CH₂·CH₂·OH) (Smp. 122–124°, An-Pe) in guter Ausbeute gewinnen; Chlorierung mit SOCl₂ lieferte die rohe β -Chloräthyl-Verbindung Va (R' = -CH₂·CH₂·Cl). Obwohl sich diese normal mit sekundären zu tertiären Aminen kondensieren liess, war ein Umsatz zu XIIa weder mit Ammoniak im Druckrohr, noch mit NaNH₂ in flüssigem Ammoniak oder mit Hexamethylentetramin zu erzielen. Ebensowenig gelangen die Kondensation mit Phtalimid-Kalium und umgekehrt die Alkylierung des Lactams Va (R' = K) mit *N*- β -Bromäthyl-phtalimid.

Die sekundären Amine VII wurden schliesslich gewonnen durch Alkylierung der Lactame Va bzw. b (R' = H) [7] [8] mit β -(*N*-Methyl)-benzylaminoäthylchlorid und NaNH₂ und anschliessende Hydrogenolyse der Hydrochloride von IVa bzw. b mit Pd-Kohle unter H₂-Druck bei 60°. Im Gegensatz zu VIIa wurde VIIb nur in geringer Ausbeute gewonnen; das Hauptprodukt war eine Hexahydro-Verbindung. Auf Grund

¹⁾ 5. Mitteilung: [1].

²⁾ I-Hydrochlorid = Noveril® (Wander).

³⁾ Die Substanzen VIIa und b, XIIa und b, sowie das 5-*N*-Desmethyl-Derivat von I [2] wurden unterdessen im Urin von Patienten mit Noverilbehandlung identifiziert [6].

der Verschiebung der C=O-Bande von 1610 cm^{-1} (VIIb) nach 1665 cm^{-1} (KBr) dürfte der mit der Carbonylgruppe konjugierte Benzolkern hydriert worden sein und der Substanz somit die Struktur Xb zukommen. Der scharfe Smp. der Base Xb spricht für sterische Einheitlichkeit.

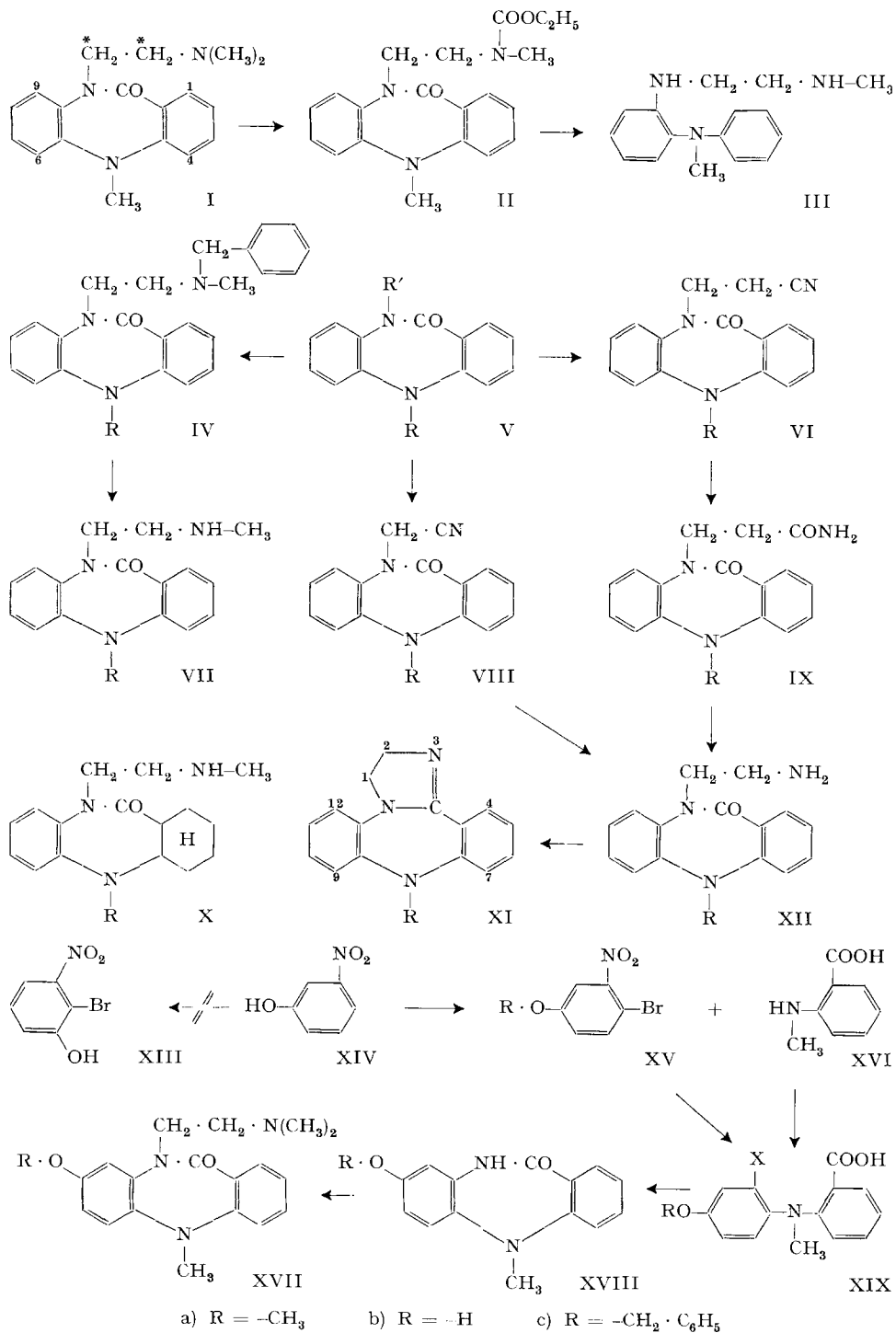
Zur Darstellung der primären Amine XIIa und b wurden die Lactame Va und b ($R' = H$) mit *K-t*-Butylat und Chloracetonitril in Dimethylformamid zu den Cyanmethyl-Derivaten VIII umgesetzt. Für die Hydrierung von Nitrilen zu primären Aminen unter möglichster Vermeidung von Nebenreaktionen werden verschiedene Methoden empfohlen [9]. Hier gab einzig die Hydrierung der Nitrile VIII mit RANEY-Nickel in Dioxan mit Ammoniak-gesättigtem Alkohol unter Druck bei 20° brauchbare Ergebnisse; XIIa wurde als Hydrochlorid isoliert, XIIb als Oxalat. Leichter liess sich XIIa durch HOFMANN-Abbau der β -Carbamido-äthyl-Verbindung IXa mit NaOBr erhalten, wogegen beim entsprechenden Abbau von IXb keine definierten Produkte gewonnen werden konnten. Die Carbamide IX erhielt man in guter Ausbeute durch Hydratisierung der β -Cyanäthyl-Verbindungen VIa bzw. b mit H_2SO_4 , die ihrerseits durch basenkatalysierte (*K-t*-butylat) Anlagerung von Acrylonitril an die Lactame Va bzw. b ($R' = H$) leicht zugänglich sind.

Neben den primären Aminen XIIa und b wurden sauerstofffreie Basen isoliert, die auf Grund der Analysenwerte als tetracyclische Dehydratisierungsprodukte XI formuliert werden. Diese Strukturen sind mit den IR.-Spektren (s. exper. Teil) und mit Farbreaktionen vereinbar. XIa und b gaben, im Gegensatz zu XIIa und b, keine Ninhydrin-Reaktion auf primäre Amine; in XIb liess sich die Diphenylamin-NH-Gruppe mit EHRLICH-Reagens und mit *p*-Dimethylamino-zimtaldehyd⁴⁾ nachweisen. XIb wurde als Hauptprodukt isoliert nach Destillation des aus VIIIb erhaltenen basischen Hydrierungsproduktes, das vor der Destillation als Hauptprodukt XIIb und nur Spuren XIb enthalten hatte (dünn-schichtchromatographischer Nachweis). Die Entstehungsweise von XIa aus XIIa ist weniger klar und wurde nicht weiter untersucht; das Amin XIIa ist jedenfalls thermisch beständiger als XIIb.

Zum Vergleich mit erwarteten Metaboliten beabsichtigen wir die Synthese der 6- und 8-Hydroxy-Substitutionsprodukte von I; nur diejenige von XVIIb konnte bis jetzt verwirklicht werden. Das aus *m*-Nitrophenol (XIV) erhältliche Monobromierungsprodukt vom Smp. 147° [10], dem auf Grund eines nicht zwingenden Analogieschlusses in der Literatur die Struktur des 2-Brom-3-nitrophenols (XIII) zugeteilt wird, hätte analog dem Formelschema $(XV + XVI) \rightarrow XIX \rightarrow XVIII \rightarrow XVII$ das 6-Hydroxy-Derivat von I geben sollen. Nach den Folgereaktionen (s. unten) erwies sich jedoch der Ausgangsstoff als 3-Nitro-4-bromphenol (XVb); auch der Smp. stimmt überein mit demjenigen von 3-Nitro-4-bromphenol, das durch SANDMEYER-Reaktion aus 3-Nitro-4-amino-phenol erhalten wurde [11].

Benzylierung von XVb mit Benzylchlorid und methanolischer KOH lieferte den Benzyläther XVc, der mit *N*-Methylantranilsäure (XVI) zur Nitrodiphenylamin-carbonsäure XIXc ($X = NO_2$) kondensiert wurde [2]. Reduktion mit $Na_2S_2O_4$ [2] ergab die Aminocarbonsäure XIXc ($X = NH_2$), thermischer Ringschluss in Xylol [2]

⁴⁾ Lactame vom Typus Vb und allgemein Diphenylamin-Derivate mit freier NH-Gruppe lassen sich durch Farbreaktion mit EHRLICH-Reagens, empfindlicher noch mit *p*-Dimethylamino-zimtaldehyd/HCl nachweisen. Die Farbreaktion bleibt bei den entsprechenden, am Diphenylamin-N substituierten Verbindungen aus [6].



das Lactam XVIIIc und Alkylierung mit β -Dimethylamino-äthylchlorid [2] die Base XVIIc. Das daraus durch Hydrogenolyse mit Pd-Kohle erhaltene Phenol XVIIb liess sich mit Diazomethan zu XVIIa methylieren. Dieser Methyläther war, wie der Vergleich der Hydrochloride ergab, identisch mit dem Kondensationsprodukt aus β -Dimethylamino-äthylchlorid und authentischem XVIIIa (aus 3-Nitro-4-brom-anisol auf eindeutigem Weg hergestellt [2]).

Experimenteller Teil

Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt. Die Analysen verdanken wir unserem mikroanalytischen Laboratorium (Herrn A. EGLI), die Diskussion der UV.- und IR.-Spektren Herrn Dr. W. MICHAELIS.

Übliche Aufarbeitung bedeutet: Lipoidphase mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet, Filtrat nötigenfalls an Al_2O_3 geklärt. Zur Darstellung der Hydrochloride wurde im allgemeinen eine methanolische Lösung der organischen Base mit der erforderlichen Menge eingestellter, wässriger 2N HCl versetzt und die Lösung im Vakuum zur Trockne eingengt. Abkürzungen für Lösungsmittel: Ae = Äther, Al = Alkohol, An = Aceton, Be = Benzol, Ch = Chloroform, DMF = Dimethylformamid, Me = Methanol, Pe = Petroläther. Auf verschiedenen Wegen dargestellte Substanzen wurden durch Smp., Misch-Smp., Elementaranalyse, UV.- und IR.-Spektren identifiziert. (s) = Schulter (UV.-Spektren).

*Markiertes 5-Methyl-10- β -dimethylaminoäthyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin-hydrochlorid (Noveril, 1-Hydrochlorid; * ^{14}C).* 47,85 mg β -Dimethylamino-äthanol-HBr (an den Äthan-C-Atomen ^{14}C -markiert; spez. Aktivität: 5 mC/mMol) wurden 1 Std. bei 60° getrocknet, in 1 ml abs. Ch gelöst und nach Zusatz von 0,6 ml SOCl_2 6 Std. unter Rückfluss gekocht (CaCl₂-Verschluss). Nach Einengen im Vakuum wurden zur möglichsten Entfernung von SOCl_2 2mal je 1 ml Ch abdestilliert. Das so erhaltene kristalline Salz des β -Dimethylamino-äthylchlorids (47,86 mg) wurde in 2 ml *t*-Butanol gelöst, mit 100 mg Lactam Va ($\text{R}' = \text{H}$) und 0,63 ml einer Lösung von 2,45 g K in 50 ml *t*-Butanol versetzt und 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Man löste den Rückstand der eingedampften Lösung in 30 ml Ae und schüttelte 4mal mit je 6 ml 2N HCl, 1mal mit 6 ml Wasser und noch einmal mit 6 ml 2N HCl aus. Die wässrigen Auszüge wurden 2mal mit je 30 ml Ae nachextrahiert. Die Ätherphase lieferte nach üblicher Aufarbeitung 70,65 mg Rückstand (nicht untersucht). Die vereinigten wässrigen Auszüge wurden mit Ammoniak alkalisch gestellt und 3mal mit Ch extrahiert. Die Extrakte wurden 1mal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der gelbliche Rückstand (34,10 mg) gab im «Molekular»-Kolben bis 165° Badtemperatur bei 0,1 Torr 31,97 mg Destillat. Das in üblicher Weise bereitete Hydrochlorid wurde aus Me-Ae als farblose Kristalle vom Smp. (225)–233–236° erhalten; Ausbeute 27,25 mg (31,4% d. Th. ber. auf Dimethylaminoäthanol-hydrobromid).

5-Methyl-10- β -N-benzyl-N-methyl-aminoäthyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (IVa). 11,2 g Lactam Va ($\text{R}' = \text{H}$) wurden mit 2,15 g pulv. NaNH_2 in 100 ml abs. Dioxan 1 Std., anschliessend mit einer Lösung von 11 g Benzyl-methyl-(2-chloräthyl)-amin in 80 ml Be 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand zwischen Ae und Wasser verteilt, die organische Phase erschöpfend mit verd. Essigsäure extrahiert, die sauren Auszüge mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und die Base mit Ae ausgeschüttelt. Der Ätherrückstand gab nach üblicher Aufarbeitung ca. 16 g (86%) zähe gelbliche Base vom Sdp. 240–242°/0,05 Torr, deren Hydrochlorid nicht kristallisierte.

10-(β -N-Benzyl-N-methyl-aminoäthyl)-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (IVb). Aus 14,7 g Lactam Vb ($\text{R}' = \text{H}$) erhielt man wie oben 17,2 g (68,5%) feine Körner vom Smp. 129–130° (An-Pe); UV. (in Al) λ_{max} (ϵ): 222 nm (29700).

$^{23}\text{H}_{23}\text{ON}_3$ (357,44) Ber. C 77,28 H 6,49 N 11,76% Gef. C 77,30 H 6,49 N 12,06%

5-Methyl-10- β -methylamino-äthyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (VIIa). 15,8 g IVa wurden mit 4,6 ml 38-proz. HCl und 4 g 5-proz. Pd-Kohlepulver in 70 ml Feinsprit bei 100 atü $\text{H}_2/60^\circ$ 6 Std. geschüttelt. Der Eindampfrückstand der vom Katalysator filtrierten Lösung wurde in Wasser gelöst, die Base mit konz. Ammoniaklösung freigesetzt und in Ae auf-

genommen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man neben einem höher siedenden Anteil (wahrscheinlich unverändertes IVa) 8,4 g gelbliches Harz vom Sdp. 180–182°/0,02 Torr und daraus 6,5 g (48%) Hydrochlorid als Prismen vom Smp. > 220° (Zers., Me-Ae). UV. (in Al) $\lambda_{max}(\epsilon)$: 225–226 nm (26800). IR. (KBr): ν -CO 1635 cm^{-1} ; ν -NH₂ 2700 cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ON}_3$, HCl	Ber. C 64,24	H 6,34	N 13,22	Cl' 11,16%
(317,81)	Gef. ,, 64,00	,, 6,44	,, 13,04	,, 11,27%

10- β -Methylamino-äthyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (VIIb) und entsprechende 1,2,3,4,e-Hexahydroverbindung Xb. 17,1 g IVb wurden wie oben hydrogenolysiert und aufgearbeitet. Die Basenfraction vom Sdp. 168–175°/0,05 Torr (8,2 g) gab aus An-Pe 3,9 g derbe Körner vom Smp. 114–115° (Xb). UV. (in Al) $\lambda_{max}(\epsilon)$: 224 nm (28500); 290 nm (1760). IR. (KBr): ν -CO 1665 cm^{-1} . (Zur Konstitution s. theoretischen Teil.)

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ON}_3$ (273,37)	Ber. C 70,29	H 8,48	N 15,37%	Gef. C 70,15	H 8,43	N 15,36%
--	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

Die nicht mehr kristallisierbaren Mutterlaugenrückstände wurden in das Hydrochlorid übergeführt. Aus Me-Ae erhielt man zuerst 2,05 g schwerer lösliches Dihydrochlorid von Xb in feinen Prismen vom Smp. 202–208° (Zers.). Die leichter löslichen Anteile gaben darauf 1,70 g feine Körner vom Smp. 202–208° (Zers. nach «Schwitzen» bei 190°). UV. (in Al) $\lambda_{max}(\epsilon)$: 223 nm (30100). IR. (KBr): ν -CO 1610 cm^{-1} . (VIIb; dünn-schichtchromatographisch einheitlich und verschiedenes von Xb; Kieselgel HF 254, Ch-Cyclohexan-Diäthylamin 5:4:1 oder Ch-Diäthylamin 9:1.)

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ON}_3$, HCl	Ber. C 63,26	H 5,97	N 13,83	Cl' 11,67%
(303,78)	Gef. ,, 63,12	,, 6,19	,, 13,94	,, 11,72%

5-Methyl-10-cyanmethyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (VIIIa). Trockenes K-*t*-Butylat (aus 6,2 g K) und 33,6 g Lactam Va (R' = H) wurden in 200 ml abs. DMF 0,5 Std. verrührt (Bildung einer gleichmässigen Paste) und nach Zusatz von 6 g KJ 1 Std. auf 80° erwärmt. Unter Eiskühlung versetzte man portionenweise mit 13,8 g Chloracetonitril (stark exotherme Reaktion). Nach 15 Std. Stehen bei 20° und 7 Std. Rühren bei 80° wurde im Vakuum möglichst eingengt und der Rückstand zwischen Ch und Wasser verteilt. Der Chloroform-Rückstand gab aus Be nach Behandlung mit Kohle und Al₂O₃ 31,6 g Prismen, deren Hauptmenge bei 145–148° schmolz; etwas höher schmelzendes Ausgangsmaterial konnte nicht abgetrennt werden.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ON}_3$ (263,30)	Ber. C 72,99	H 4,98	N 15,96%	Gef. C 73,68	H 4,91	N 15,32%
--	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

10-Cyanmethyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (VIIIb). 17,8 g Lactam Vb (R' = H) wurden wie oben mit Chloracetonitril umgesetzt. Bei der analogen Aufarbeitung liess sich das Ausgangsmaterial wegen seiner Schwerlöslichkeit besser abtrennen. Man erhielt aus An-Pe 10,7 g (50%) gelbliche Körner vom Smp. 200–201°. UV. (in Al) $\lambda_{max}(\epsilon)$: 223 nm (33000).

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ON}_3$ (249,26)	Ber. C 72,27	H 4,45	N 16,86%	Gef. C 72,47	H 4,53	N 16,82%
--	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

5-Methyl-10- β -cyanäthyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (VIa). 33,6 g Lactam Va (R' = H) wurden mit trockenem K-*t*-Butylat (aus 0,3 g K) in 200 ml abs. Dioxan heiss gelöst und anschliessend unter Rühren bei 20° mit 9,6 g Acrylonitril in 30 ml Dioxan versetzt. Darauf erwärmte man langsam auf 40°, liess 15 Std. bei 20° stehen und rührte noch 2 Std. bei 60°. Nach Einengen im Vakuum wurde der Trockenrückstand zwischen Ch und Wasser verteilt. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Chloroformrückstand aus An-Pe 26,1 g Prismen vom Smp. 146–148° neben 12,9 g etwas weniger reiner Substanz. UV. (in Al) $\lambda_{max}(\epsilon)$: 224 nm (27000).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ON}_3$ (277,31)	Ber. C 73,63	H 5,45	N 15,15%	Gef. C 73,64	H 5,43	N 15,36%
--	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

10- β -Cyanäthyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (VIb). 10,5 g Lactam Vb (R' = H) wurden wie oben mit Acrylonitril umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhielt aus An-Ae 9,6 g (73%) farblose Körner vom Smp. 196–197°. UV. (in Al) $\lambda_{max}(\epsilon)$: 223–224 nm (31600).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ON}_3$ (263,29)	Ber. C 72,99	H 4,98	N 15,96%	Gef. C 72,88	H 5,06	N 15,82%
--	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

5-Methyl-10- β -carbamido-äthyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (IXa). 7,7 g Nitril VIa wurden unter Rühren und Kühlen portionenweise in 30 ml konz. H₂SO₄ eingetragen. Völlige Lösung trat erst nach 7stündigem Rühren bei 20° ein. Nach Stehen über Nacht wurde auf Eis gegossen, vom ausgefallenen Harz abdekantiert und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde zwischen Ch und verd. Sodalösung verteilt und die Chloroformphase in üblicher Weise aufgearbeitet. Der Rückstand gab aus An-Ae-Pe 7,13 g (86%) farblose, derbe Körner vom Smp. 177–

178°. UV. (in Al) $\lambda_{max}(\epsilon)$: 211–213 nm (23300); 226–227 nm (27400); (s) 285 nm (3000). IR. (KBr): ν -CO (Lactam) 1615 cm^{-1} ; ν -CO (Amid) 1680 cm^{-1} ; ν -NH₂ 3380 cm^{-1} .

C₁₇H₁₇O₂N₃ (295,33) Ber. C 69,13 H 5,80 N 14,23% Gef. C 68,78 H 5,70 N 13,95%

10- β -Carbamido- α thyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (IXb). 9,45 g Nitril VIb wurden wie im vorstehenden Versuch mit konz. H₂SO₄ behandelt und aufgearbeitet: Aus An-Pe erhielt man 8,9 g Prismen vom Smp. 145–148°. UV. (in Al): $\lambda_{max}(\epsilon)$: (s) 212 nm (22500); 224 nm (30600). IR. (KBr): ν -CO (Lactam) 1610 cm^{-1} ; ν -CO (Amid) 1675 cm^{-1} .

C₁₆H₁₅O₂N₃ (281,30) Ber. C 68,31 H 5,37 N 14,95% Gef. C 68,07 H 5,38 N 14,25%

5-Methyl-10- β -amino α thyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (XIIa). – a) Durch Hydrierung von VIIIa: 19,75 g rohes Nitril VIIIa wurden mit ca. 3 g RANEY-Nickel in 100 ml Dioxan und 50 ml Al (bei 20° mit NH₃-Gas gesättigt) über Nacht bei 20° und 110 atü Wasserstoffdruck geschüttelt. Nach Absaugen vom Katalysator wurde im Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand mit 200 ml 2N Essigsäure 10 Min. bei 80° verrührt und Ungelöstes (Va, R' = H) abfiltriert. Das Filtrat wurde mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt, mit NaCl gesättigt und mit Ch extrahiert. Aus dem Chloroform-Rückstand erhielt man 5,3 g zähe Base vom Sdp. 195–197°/0,05 Torr, die aus Me-Ae 2,6 g Hydrochlorid vom Smp. > 215° (Zers.) gab. UV. (in Al) $\lambda_{max}(\epsilon)$: (s) 215 nm (22800); 225–226 nm (27300); (s) 285 nm (2680). IR. (KBr): ν -CO 1640 cm^{-1} ; ν -NH₃ 2880 cm^{-1} .

C₁₆H₁₇ON₃.HCl Ber. C 63,26 H 5,97 N 13,83 Cl 11,67%
(303,78) Gef. „ 63,20 „ 6,06 „ 13,66 „ 11,59%

b) Durch Hofmann-Abbau von IXa: Zu einer NaOBr-Lösung aus 2,4 g NaOH und 0,6 ml Br₂ in 20 ml H₂O wurden bei 0° unter Rühren 2,95 g Amid IXa (fein gepulvert) allmählich eingetragen. Völlige Lösung erfolgte erst nach 1 Std. Rühren bei 20°. Beim Erwärmen auf 80° (25 Min.) schied sich ein schwer ätherlösliches Öl ab, das sich beim Ansäuern mit verd. Salzsäure (Zusatz von etwas NaHSO₃) wieder löste. Aus der mit Kohle geklärten Lösung wurde die Base wie oben isoliert. Der Chloroform-Rückstand (1,75 g) wurde in Benzollösung an Al₂O₃ geklärt und in das Hydrochlorid übergeführt. Man erhielt aus Me-Ae 0,64 g Blättchen vom Smp. > 215° (Zers.), die in jeder Beziehung mit der nach a) erhaltenen Substanz identisch waren.

8-Methyl-1,2-dihydro-imidazo[2,1-g]-8H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (XIa). Aus den vereinigten Mutterlaugen-Rückständen des Hydrochlorids XIIa (Versuche a) und b); oben) wurde die Base regeneriert (3,1 g Harz; im Gegensatz zur Roh-Base XIIa gut ätherlöslich). Nach Klärung in Ae an Al₂O₃ erhielt man aus Ae-Pe 0,8 g derbe Körner vom Smp. 134–136° neben 0,27 g etwas weniger reinem Material. UV. (in Al) $\lambda_{max}(\epsilon)$: 233 nm (31800); (s) 255 nm (17000); 292–295 nm (10000). IR. (KBr): ν -C=N 1600 cm^{-1} ; Doppelbande bei 745 und 760 cm^{-1} (1,2-disubst. Benzolkern).

C₁₈H₁₅N₃ (249,30) Ber. C 77,08 H 6,06 N 16,86% Gef. C 76,82 H 6,16 N 16,82%

10- β -Amino α thyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (XIIb). 7,8 g rohes Nitril VIIIb wurden wie oben hydriert und aufgearbeitet, wobei man 0,65 g Lactam Vb (R' = H) erhielt. Die basischen Anteile (6,7 g) gaben mit 3,5 g Oxalsäuredihydrat aus Me-Ae 4,35 g Oxalat ohne definierten Smp. (feine Prismen; Zersetzung langsam ab 160°, rasch 175–185°). Das Dünnschicht-Chromatogramm (Kieselgel HF 254; Essigester: Eisessig: H₂O 5:2:2) zeigte eine Spur XIb als Verunreinigung. UV. (0,1N HCl, Al) $\lambda_{max}(\epsilon)$: 222 nm (35800). IR. (KBr): ν -NH 3300 cm^{-1} ;

ν -NH₃ 2920 cm^{-1} ; ν -CO 1615 cm^{-1} ; 765 cm^{-1} (1,2-disubst. Benzolkern). Dieses leicht hygroskopische Salz enthielt die Base XIIb und Oxalsäure nicht in einfachem molarem Verhältnis:

C₁₅H₁₅N₃O, C₂H₂O₄ Ber. C₁₅H₁₅ON₃ 73,78 C₂H₂O₄ 26,22%
(343,33) Gef. C₁₅H₁₅ON₃ 80,13⁵⁾ C₂H₂O₄ 17,73%⁶⁾

Für 80,13% XIIb und 17,73% Oxalsäure berechnen sich, die restlichen ca. 2% als Wasser angenommen:

Ber. C 61,0 H 5,3 N 13,0 O 20,6 %
Gef. „ 61,23 „ 5,43 „ 12,89 „ 19,79%

⁵⁾ Titration mit HClO₄ in Eisessig.

⁶⁾ Titration mit KOCH₃ in DMF.

1,2-Dihydro-imidazo[2,1-g]-8H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (XIb). 5,5 g wie im vorstehenden Versuch aus dem Nitril VIIIb erhaltenes basisches Roh-Hydrierungsprodukt (Dünnschicht-Chromatographie; Kieselgel HF 254; Ch:Me 3:1; uneinheitlich; Hauptprodukt XIIb, nur Spuren XIb) liessen sich bis auf einen geringen Rückstand bei 206–208°/0,1 Torr destillieren. Das Destillat gab aus Ch-Ae 3,1 g gelbliche Prismen vom Smp. 240–241°. UV. (in Al) λ_{max} (ϵ): 234 nm (34400); 293 nm (11000). IR. (KBr): ν -NH 3170 cm^{-1} ; ν -C=N 1590 cm^{-1} ; Doppelbande bei 745 und 755 cm^{-1} (1,2-disubst. Benzolkern).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (235,28) Ber. C 76,57 H 5,57 N 17,86% Gef. C 76,40 H 5,60 N 17,87%

Hydrochlorid von XIb: aus Me-Ae feine gelbe Prismen vom Smp. > 310° (Zers.).

2-Brom-5-benzyloxy-nitro-benzol (XVc). Zur Lösung von 6,5 g 3-Nitro-4-brom-phenol (XVb) [10]⁷⁾ und 1,8 g KOH in 10 ml Me und 60 ml DMF wurden bei 0° unter Rühren 4,9 g Benzylchlorid in 30 ml DMF getropft. Nach 3 Std. bei 75° wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand zwischen Ae und verd. NaOH verteilt. Die alkalischen Auszüge enthielten praktisch kein Phenol mehr. Die in üblicher Weise aufgearbeitete Neutralfraktion gab aus Ae-Pe 7,6 g hellgelbe Prismen vom Smp. 54–55°. IR. (KBr), Banden bei: 1530 und 1300 cm^{-1} (NO_2); 845 und 805 cm^{-1} (1,2,4-trisubst. Benzolkern); 745 und 695 cm^{-1} (monosubst. Benzolkern).

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{NBr}$ Ber. C 50,67 H 3,27 N 4,55 Br 25,94%
(308,13) Gef. „ 50,80 „ 3,40 „ 4,53 „ 25,51%

N-Methyl-2-nitro-4-benzyloxy-diphenylamin-2'-carbonsäure (XIXc, X = NO₂). 7,5 g XVc wurden mit N-Methylanthranilsäure, K_2CO_3 und Cu-Pulver in Amylalkohol umgesetzt [2]. Aus An-H₂O 8,9 g orangegelbe Blättchen vom Smp. 148–165° (Zers.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_2$ (378,37) Ber. C 66,66 H 4,80 N 7,40% Gef. C 66,19 H 4,74 N 7,30%

5-Methyl-8-benzyloxy-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-diazepin (XVIIIc). Aus 8,8 g XIXc (X = NO₂) erhielt man durch Reduktion mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ in Ammoniaklösung [2] 6,5 g rohes XIXc (X = NH₂), das in Xylol thermisch cyclisiert wurde [2]. Eine Benzollösung des Rohproduktes wurde mit verd. Sodalösung, verd. HCl und Wasser gewaschen und in üblicher Weise aufgearbeitet. Nach Klärung des Rückstandes (5,3 g) in Chloroformlösung an Al_2O_3 erhielt man aus An-Pe 3,27 g farblose glänzende Blättchen vom Smp. 163–167°. UV. (in Al) λ_{max} (ϵ): 208–210 nm (41000); (s) 294–295 nm (4400).

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$ (330,37) Ber. C 76,34 H 5,49 N 8,48% Gef. C 75,99 H 5,46 N 8,53%

5-Methyl-8-benzyloxy-10-(β -dimethylamino-äthyl)-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-diazepin (XVIIc). 3,25 g XVIIIc wurden wie oben mit NaNH_2 und β -Dimethylamino-äthylchlorid in Dioxan/Be alkyliert. Der Basenteil gab aus Ae-Pe 3,55 g farblose Körner vom Smp. 105–108°. UV. (in Al) λ_{max} (ϵ): 210–211 nm (43500); (s) 225 nm (35000); 301–303 nm (3830).

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_3$ (401,49) Ber. C 74,78 H 6,78 N 10,47% Gef. C 74,90 H 6,81 N 10,28%

5-Methyl-8-hydroxy-10-(β -dimethylamino-äthyl)-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-diazepin (XVIIb). 3,5 g XVIIc wurden mit 2 g 5-proz. Pd-Kohle in einer Mischung von 7 ml 38-proz. HCl, 40 ml Feinsprit und 20 ml Eisessig erschöpfend bei 20° und Normaldruck hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingengt, die wässrige Lösung des Rückstandes mit Kohle (cyanidvergiftet) geklärt, mit Na_2CO_3 versetzt bis pH ca. 8–9 und mit NaCl gesättigt. Die harzige Base wurde in Ch aufgenommen und aus dem Chloroform-Rückstand das Hydrochlorid bereitet. Man erhielt aus Me-Ae 2,82 g (92%) Körner vom Smp. 225–232° (Zers.). UV. (in Al) λ_{max} (ϵ): 210 nm (33300); 301–303 nm (3850).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_3\cdot\text{HCl}$ Ber. C 62,15 H 6,38 N 12,08 Cl¹ 10,19%
(347,84) Gef. „ 62,16 „ 6,29 „ 12,02 „ 10,36%

5-Methyl-8-methoxy-10-(β -dimethylamino-äthyl)-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-diazepin (XVIIa). – a) *Durch Methylierung von XVIIb*: 0,31 g Base XVIIb wurden in 5 ml Ch gelöst und mit einem Überschuss ätherischer Diazomethanlösung versetzt (leichte Gasentwicklung, dann Trübung). Ein bei 20° über Nacht abgeschiedenes Harz liess sich mit mehr Ch wieder lösen. Die Lösung wurde nochmals mit ätherischer Diazomethanlösung bis zur Gelbfärbung versetzt. Nach 6 Std. wurde das überschüssige Diazomethan durch Zusatz von Eisessig zersetzt. Der im Vakuum erhaltene Trockenrückstand wurde in Wasser gelöst. Aus der mit Kohle geklärten Lösung wurde die Base mit konz. NaOH gefällt und in Äther aufgenommen; die Ätherphase gab nach üblicher

⁷⁾ Zur Konstitution s. theoret. Teil.

Aufarbeitung 60 mg Rückstand, der in das Hydrochlorid übergeführt wurde. Aus Me-Ae 20 mg Blättchen vom Smp. 200–210° (Zers.), identisch mit der nach b) (unten) erhaltenen Substanz. Die wässrig-alkoholische Phase lieferte mehrheitlich phenolisches Ausgangsmaterial XVII b zurück.

b) Durch Aminoalkylierung von 5-Methyl-8-methoxy-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo [b,e]-1,4-diazepin (XVIII a) [2]: 7,0 g XVIII a wurden mit NaNH_2 und β -Dimethylamino-äthylchlorid in Dioxan/Be wie oben alkyliert. Man erhielt 8,0 g Base vom Sdp. 185°/0,1 Torr und daraus 8,2 g Hydrochlorid als farblose Blättchen (Me-Ae) vom Smp. ca. 205–213° (Zers.). UV. (in Al) λ_{max} (ϵ): 209 nm (35000); 225 nm (29700); 302 nm (3760). IR. (KBr): ν -CO 1635 cm^{-1} ; ν -OCH₃ 1230 cm^{-1} ; 765 cm^{-1} (1,2-disubst. Benzolkern); 875 und 825 cm^{-1} (1,2,4-trisubst. Benzolkern).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3\cdot\text{HCl}$ Ber. C 63,06 H 6,68 N 11,61 Cl 9,80 2-CH₃ 8,31%
(361,86) Gef. „ 62,79 „ 6,72 „ 11,16 „ 9,72 „ 8,24%⁸⁾

SUMMARY

5-Methyl-10- β -dimethylamino-ethyl-10,11-dihydro-11-oxo-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (I; base of Noveril[®]) has been labelled with ¹⁴C in the basic side chain for the purpose of metabolism studies. The synthesis of several postulated metabolites has also been described.

The desmethyl compounds VII a and b containing secondary amine moieties were obtained by hydrogenolysis of the N-benzyl-N-methyl derivatives IV a and b resp. Besides VII b, a ring-hydrogenated product was isolated and assigned the structure X b, based on the IR.-spectrum. The primary amines XII a and b were obtained by hydrogenation of the cyanomethyl compounds VIII a and b resp. XII a resulted also from HOFMANN degradation of the acid amide IX a. Dehydration products with the probable structures XI a and b are formed easily from XII a and b resp. Contrary to the literature [10] [11] the mono-bromination product obtained from *m*-nitrophenol is 4-bromo-3-nitrophenol XV and not 2-bromo-3-nitrophenol XIII. The compound hydroxylated in the 8-position, XVII b, is obtained from XV *via* the intermediates XIX and XVIII.

Forschungsinstitut der
DR. A. WANDER AG, 3000 Bern

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. STILLE, H. LAUENER, E. EICHENBERGER, F. HUNZIKER & J. SCHMUTZ, *Arzneimittelforsch.* **15**, 841 (1965).
- [2] F. HUNZIKER, H. LAUENER & J. SCHMUTZ, *Arzneimittelforsch.* **13**, 324 (1963).
- [3] G. STILLE, *Arzneimittelforsch.* **14**, 534 (1964); D. BENTE, M.-P. ENGELMEIER, K. HEINRICH, H. HIPPIUS & W. SCHMITT, *ibid.* **14**, 538 (1964); O. H. ARNOLD, H. BAUER & K. CMYRAL, *ibid.* **14**, 540 (1964); G. HARRER, *ibid.* **14**, 545 (1964); H. GROSS, G. HARRER & E. LANGNER, *ibid.* **14**, 548 (1964); H. KIND & J. ANGST, *ibid.* **14**, 550 (1964); L. CIOMPI, *ibid.* **14**, 551 (1964).
- [4] J. L. EMMERSON & T. S. MIYA, *J. pharmac. Sci.* **52**, 411 (1963).
- [5] B. HERRMANN, W. SCHINDLER & R. PULVER, *Med. exp.* **7**, 381 (1959); F. HÄFLIGER & V. BURCKHARDT, in M. GORDON, «Psychopharmacological agents», Vol. I, S. 35, Academic Press, New York, London 1964.
- [6] H. LEHNER *et al.* (in Vorbereitung).
- [7] H. BURTON & C. S. GIBSON, *J. chem. Soc.* **125**, 2501 (1924).
- [8] G. R. CLEMO, W. H. PERKIN, JR. & R. ROBINSON, *J. chem. Soc.* **125**, 1770 (1924).
- [9] HOUBEN-WEYL, *Methoden der organischen Chemie*, Bd. XI/1, S. 554 ff., Stuttgart 1957.
- [10] F. PFAFF, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **16**, 611 (1883); J. LINDNER, *ibid.* **18**, 611 (1885); F. W. SCHLIEPER, *ibid.* **25**, 552 (1892); F. W. SCHLIEPER, *ibid.* **26**, 2465 (1893); R. P. BELL & T. SPENCER, *J. chem. Soc.* **1959**, 1156.
- [11] G. HELLER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **42**, 2197 (1909).

⁸⁾ Nach ZEISEL-VIEBÖCK wurde in diesem Fall die Diphenylamin-N-CH₃-Gruppe quantitativ erfasst.