

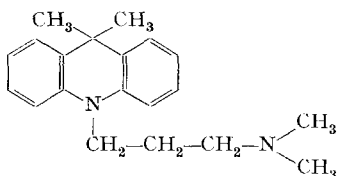
## 190. Synthese von in 10-Stellung basisch substituierten 9,9-Dialkylacridanen<sup>1)</sup>

von I. Molnar und Th. Wagner-Jauregg

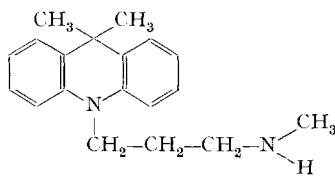
(I. V. 65)

Auf der Suche nach psychotherapeutischen Substanzen wurden verschiedentlich Acridane (= 9,10-Dihydroacridine) mit einer basischen Seitenkette in 10-Stellung hergestellt [1], in den letzten Jahren auch derartige 9,9-Dialkylacridan-Derivate [2] [3]<sup>1)</sup>.

Unter einer Anzahl von Substanzen dieser Gruppe fanden wir im Antireserpin-Test an Ratten die Verbindungen SD 709 und SD 735 besonders wirksam [4]:



Saures Tartrat: SD 709<sup>2)</sup>



Methansulfonat: SD 735

Die klinische Prüfung hat die Tierversuche bestätigt; beide Substanzen zeigen thymoleptische (antidepressive) Eigenschaften [5] [6]. PÖLDINGER [5] fand die Monomethylverbindung SD 735 weniger antriebssteigernd als die Dimethylverbindung SD 709, während bekanntlich beim Desmethylimipramin, im Vergleich mit Imipramin, genau das Umgekehrte der Fall ist; SD 735 soll eine dämpfende Wirkungskomponente besitzen, die den thymoleptischen Effekt deutlich abschwächt.

Im folgenden wird, zur Ergänzung und Weiterentwicklung von [3], die Synthese einiger von uns hergestellter 9,9-Dialkylacridane beschrieben.

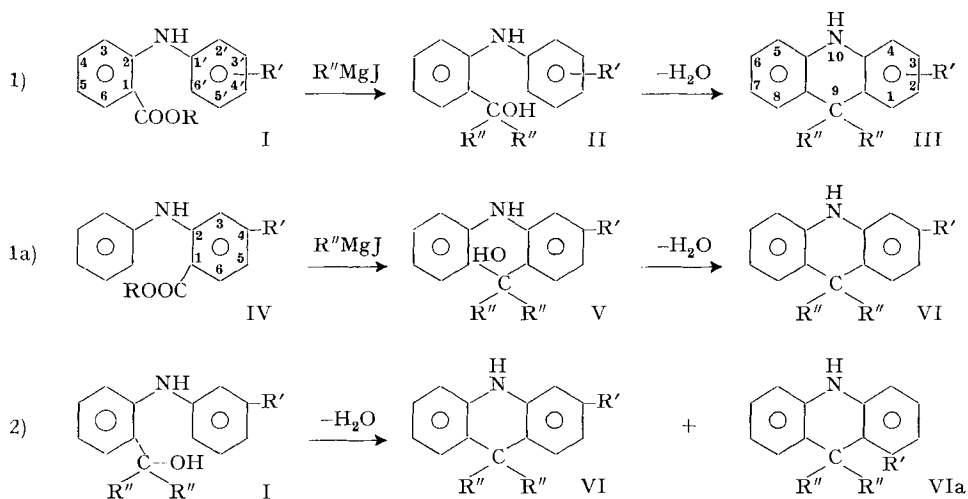
Das im Kern nicht substituierte 9,9-Dimethylacridan (III) lässt sich aus Dimethyl-(*o*-phenylamino-phenyl)-carbinol (II, R' = H, R'' = CH<sub>3</sub>) durch Wasserabspaltung mit Schwefelsäure mit Ausbeuten bis zu 90% herstellen [7] (Reaktionsfolge 1). In anderen Fällen, z. B. beim 3-Chlor-9,9-dimethylacridan, erfolgt der dehydratisierende Ringschluss besser mit Polyphosphorsäure.

In 4-Stellung substituiertes III entsteht, wenn der Substituent R' zur NH-Gruppe benachbart steht. Z. B. konnte aus *N*-*o*-Tolyl-anthranilsäureester (I; R = CH<sub>3</sub>, R' = 2'-CH<sub>3</sub>) das 4,9,9-Trimethylacridan (III; R' = 4-CH<sub>3</sub>, R'' = CH<sub>3</sub>) hergestellt werden.

In 3-Stellung substituierte 9,9-Dialkylacridane stellt man zweckmässiger aus den in *para*-Stellung zur Carboxylgruppe substituierten *N*-Arylanthranilsäuren IV her (Reaktionsfolge 1a), da sonst prinzipiell die Möglichkeit zur gleichzeitigen Bildung der beiden Isomeren VI und VIa gegeben ist (Reaktionsfolge 2).

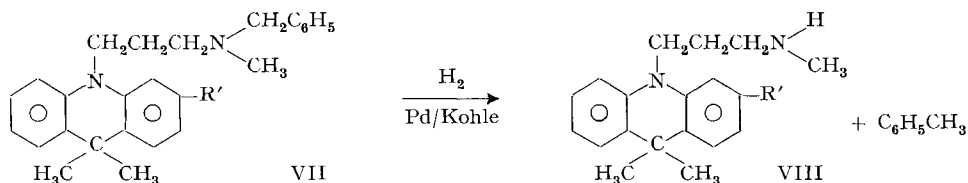
<sup>1)</sup> In den zitierten Literaturstellen sind diese Verbindungen nach einer älteren, den jetzt gültigen I.U.P.A.C.-Regeln zuwiderlaufenden Bezifferung als 5,5-Dialkylacridane bezeichnet.

<sup>2)</sup> Geschützter Markenname der SIEGFRIED AG.: Istonil®.



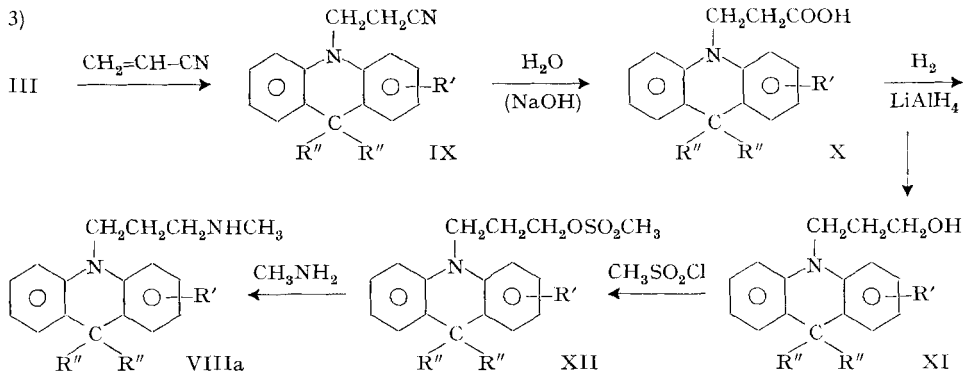
Bei der Herstellung der Carbinole II führt man die GRIGNARD-Reaktion vorteilhaft in höher siedenden Äthern, z. B. Dibutyläther oder Tetrahydrofuran, aus. In diesem Falle können Ausbeuten bis zu 90% erzielt werden.

Die Herstellung der 10-Dialkylaminoalkyl-9,9-dialkyl-acridane erfolgte nach der konventionellen Methode, z. B. durch Umsetzung der 9,9-Dialkylacridane mit Dialkylaminoalkylchloriden in siedendem Toluol oder Xylol, in Gegenwart von Natriumamid (*Methode A*). Wo dies nicht möglich war, wurden andere Verfahren angewandt. Z. B. gelang die Herstellung von 10-(3-Methylamino-propyl)-9,9-dimethyl-acridan (VIII,  $R' = H$ ) mit ausgezeichneter Ausbeute durch katalytische Hydrierung des entsprechenden Benzylderivates VII:



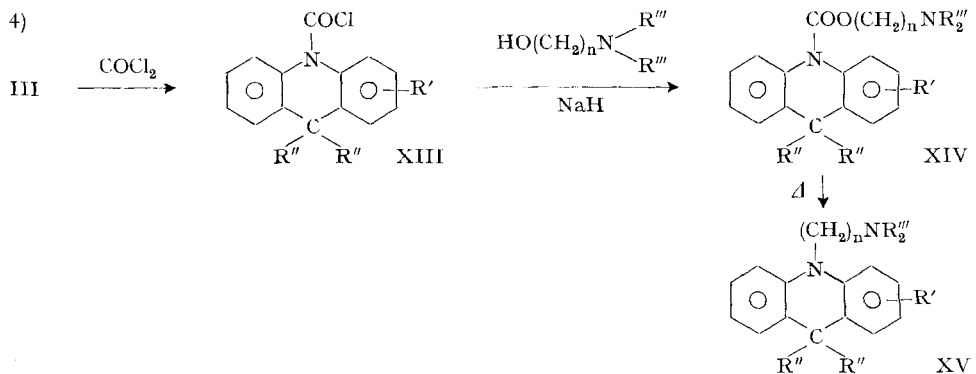
Ist im Kern ein Chloratom vorhanden ( $R' = Cl$ ), dann besteht die Gefahr, dass dieses bei der katalytischen Hydrierung des Benzyl-methyl-aminopropyl-Derivates hydrogenolytisch abgespalten wird. Die Herstellung des 3-Chlor-9,9-dimethyl-10-(3-methylamino-propyl)-acridans (VIII,  $R' = Cl$ ) gelingt durch Umsetzung des 3-Chlor-9,9-dimethyl-10-(3-methansulfonyloxy-propyl)-acridans (XII,  $R' = 3-Cl$ ,  $R'' = CH_3$ ) mit Methylamin nach Reaktionsfolge 3.

Zur Herstellung von XII wird das 9,9-Dialkylacridan (III) cyanoäthyliert, dann das resultierende Acridan-10-propionitril IX zur entsprechenden Säure X verseift, die Säure zum Alkohol XI reduziert und dieser in den entsprechenden Methansulfonsäureester XII übergeführt; XII liefert mit Methylamin VIIIa. Dieses Verfahren (*Methode B*) ist allgemein anwendbar:



Die Cyanoäthylie rung der 9,9-Dialkylacridane verläuft bei Anwesenheit von basischen Katalysatoren mit zufriedenstellender Ausbeute, dagegen wird Acridan (III,  $R' = R'' = \text{H}$ ) unter den gleichen Bedingungen nicht angegriffen.

Eine zusätzliche Reihe neuer 10-substituierter 9,9-Dialkylacridane lässt sich über die 9,9-Dialkylacridan-10-carbonylchloride (XIII) herstellen, welche bei erhöhter Temperatur als gut kristallisierende und haltbare Verbindungen aus dem betreffenden Acridan und Phosgen erhältlich sind. Gemäss Reaktionsfolge 4 werden sie in die entsprechenden Carbaminsäureester XIV umgewandelt, die beim Erhitzen unter  $\text{CO}_2$ -Abspaltung die gewünschten Endprodukte XV liefern. Diese Thermolyse der basischen Carbaminsäureester (*Methode C*) führt in manchen Fällen besser zum Ziel als die direkte Aminoalkylierung der 9,9-Dialkylacridane.



Über die pharmakologische Prüfung einiger der beschriebenen Acridane soll an anderer Stelle berichtet werden.

### Experimenteller Teil

Alle Smp. sind unkorrigiert und im elektrisch geheizten Metallblock bestimmt.

**Ausgangsstoffe.** – 2-Anilino-4-chlor-benzoesäure-methylester (IV;  $R = \text{CH}_3$ ,  $R' = \text{Cl}$ ) erhält man durch Einleiten von HCl in eine Lösung der Säure in wasserfreiem Methanol, wobei die Temperatur von  $20^\circ$  allmählich bis zur Siedetemperatur gesteigert wird. Nach Einengen im Vakuum gibt man Wasser zu und extrahiert das Produkt mit Äther. Sdp.  $168\text{--}170^\circ/0,2$  Torr. Ausb. 82% d. Th.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NCl}$  (261,8) Ber. C 64,27 H 4,63% Gef. C 64,66 H 4,77%

(2-Anilino-4-chlor-phenyl)-dimethyl-carbinol (*V*;  $R' = Cl$ ,  $R'' = CH_3$ ) entsteht aus dem 2-Anilino-4-chlor-benzoesäure-methylester und Methylmagnesiumjodid in abs. Tetrahydrofuran nach der Methode von SEMON & CRAIG [7]. Nach Destillieren im Vakuum (Sdp. 144–158°/0,005 Torr) erstarrt das Produkt zu einer festen Masse, welche aus Benzin umkristallisiert die analysenreine Substanz vom Smp. 86–89° liefert. Ausb. 90%.

$C_{15}H_{16}ONCl$  (261,8) Ber. C 68,83 H 6,16 N 5,33% Gef. C 68,65 H 6,03 N 5,41%

3-Chlor-9,9-dimethyl-acridan (*VI*;  $R' = Cl$ ,  $R'' = CH_3$ ): Eine Mischung von 200 g Polyphosphorsäure mit 30 g (2-Anilino-4-chlor-phenyl)-dimethyl-carbinol erhitzt man im Ölbad 15 Min. auf 170°, kühlt auf 60° und versetzt mit 600 ml Wasser. Aus der Lösung wird das Produkt als Phosphat mit Chloroform ausgezogen, nach Verdampfen des Lösungsmittels mit  $NH_3$  behandelt und als freie Base in Äther aufgenommen. Nach Destillation im Vakuum (Sdp. 143°/0,01 Torr) kristallisiert das Produkt. Smp. nach Umlösen aus Benzin 56,5–59°.

$C_{15}H_{14}NCl$  (243,8) Ber. C 73,90 H 5,79 N 5,75% Gef. C 73,95 H 5,95 N 5,78%

In analoger Weise wurden folgende Substanzen hergestellt:

*N*-o-Tolyl-anthranilsäure-methylester (*I*;  $R = CH_3$ ,  $R' = 2'-CH_3$ ) vom Sdp. 125–142°/0,7 Torr, Smp. 59–59,5° (Äthanol).

$C_{15}H_{15}O_2N$  (241,3) Ber. C 74,66 H 6,27 N 5,8% Gef. C 74,45 H 6,30 N 6,01%

(*N*-o-Tolyl-o-aminophenyl)-dimethyl-carbinol (*II*;  $R' = 2'-CH_3$ ,  $R'' = CH_3$ ) vom Sdp. 140–155°/0,02 Torr.

$C_{16}H_{19}ON$  (241,3) Ber. C 79,64 H 7,93 N 5,80% Gef. C 78,70 H 7,85 N 5,57%

4,9,9-Trimethylacridan (*III*;  $R' = 4-CH_3$ ,  $R'' = CH_3$ ) vom Sdp. 130–135°/0,07 Torr.

$C_{16}H_{17}N$  (223,3) Ber. C 86,06 H 7,67 N 6,27% Gef. C 86,07 H 7,29 N 6,56%

(*N*-Phenyl-o-aminophenyl)-dibutyl-carbinol (*II*;  $R' = H$ ,  $R'' = n-C_4H_9$ ) vom Sdp. 178–182°/0,8 Torr.

$C_{21}H_{28}ON$  (310,5) Ber. C 81,25 H 9,09% Gef. C 81,15 H 8,94%

9,9-Dibutylacridan (*III*;  $R' = H$ ,  $R'' = n-C_4H_9$ ) vom Smp. 87–88°.

$C_{21}H_{27}N$  (293,5) Ber. C 85,96 H 9,27% Gef. C 86,16 H 9,48%

**Darstellung von 10-Dialkylamino-9,9-dialkyl-acridanen nach Methode A.** – Man kocht das betr. Acridan III mehrere Stunden lang mit  $NaNH_2$  und einem 1-Chlor-dialkylamino-alkan in Toluol oder Xylol unter Rückfluss und extrahiert das Produkt mit einer verdünnten organischen Säure. Nach Zugabe von NaOH extrahiert man mit Äther und destilliert im Vakuum. Die einzelnen nach dieser Methode dargestellten Verbindungen siehe Tabelle I.

**Darstellung 10-aminoalkylierter Acridane nach Methode B.** – 9,9-Dimethylacridan-10-propionitril (*IX*;  $R' = H$ ,  $R'' = CH_3$ ): 42 g 9,9-Dimethylacridan und 53 ml Acrylonitril rührt man nach Zugabe von 42 mg Phenylnaphtylamin und 2,1 ml 30-proz. wässrigem Benzyl-trimethyl-ammoniumhydroxid bei 30–40° und erhitzt nach Abklingen der exothermen Reaktion auf 100°. Überschüssiges Acrylonitril wird abdestilliert und der Rückstand aus heissem Methanol umkristallisiert. Smp. 98–99°. Ausb. 55%.

$C_{18}H_{18}N_2$  (262,4) Ber. C 82,40 H 6,92% Gef. C 82,75 H 7,25%

Analog erhält man das 3-Chlor-9,9-dimethyl-acridan-10-propionitril (*IX*;  $R' = 3-Cl$ ,  $R'' = CH_3$ ) vom Sdp. 169–180°/0,01 Torr.

$C_{18}H_{17}N_2Cl$  (296,82) Ber. C 72,84 H 5,78 Cl 11,94% Gef. C 72,80 H 5,87 Cl 11,92%

9,9-Dimethylacridan-10-propionsäure (*X*;  $R' = H$ ,  $R'' = CH_3$ ) erhält man aus IX ( $R' = H$ ,  $R'' = CH_3$ ) durch Erhitzen mit alkoholischer KOH auf 130° und Ansäuern. Ausb. 80%. Smp. 133–134° (Benzin).


$C_{18}H_{19}O_2N$  (281,4) Ber. C 76,84 H 6,81% Gef. C 76,97 H 6,75%

9,9-Dimethylacridan-10-(3-propanol) (*XI*;  $R' = H$ ,  $R'' = CH_3$ ) entsteht aus X ( $R' = H$ ,  $R'' = CH_3$ ) durch Reduktion mit  $LiAlH_4$  in Äther (3,5 g  $LiAlH_4$ /17,3 g X). Smp. 67–68° (Benzin). Ausb. 16,1 g.

$C_{18}H_{21}ON$  (267,45) Ber. C 80,85 H 7,92% Gef. C 81,33 H 8,06%

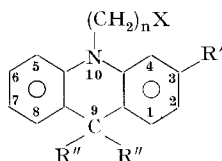
9,9-Dimethyl-10-(3-methylaminopropyl)-acridan (*VII Ia*;  $R' = H$ ,  $R'' = CH_3$ ): 1,3 g XI ( $R' = H$ ,  $R'' = CH_3$ ) wird in 30 ml Toluol mit 0,3 g 50-proz. ölicher NaH-Dispersion 2 Stunden

Tabelle I. *Eigenschaften und Analysen von dargestellten Verbindungen*

R'	R''	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> X	Base; Sdp. Torr	<i>n</i> <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Salz Smp.	Summen- formel (M.-G.)
H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	149–152° 0,005			C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> (280,4)
H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$			Hydrotartrat 146–146,5	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> (430,5)
H	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	153° 0,01			C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> N (378,6)
H	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	153–160° 0,02	1,5892		C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> (308,3)
H	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$			Hydrochlorid 199–205°	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> Cl (344,9)
Cl	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	159–165° 0,004	1,5942		C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> Cl (342,9)
H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	170–180° 0,02	1,5930		C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> (370,6)
H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCH <sub>3</sub>	153–155° 0,02	1,6116	Methansulfonat 147–148°	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S (376,5)
Cl	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCH <sub>3</sub>	150–165° 0,01	1,6169		C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> Cl (314,9)
H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N 			Methansulfonat 166,5–167°	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S (416,6)
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Smp. 68–69°			C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> (266,4)
Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>			Hydrochlorid 195–196°	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (337,3)
Cl	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} - \text{CH}_2 \\   \quad \quad   \\ \text{H}_2\text{C} - \text{HC} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \quad   \\ \quad \quad \quad \text{N} \\ \quad \quad \quad   \\ \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	160° 0,01			C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> Cl (340,9)
H	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N $\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$			Hydrotartrat 154°	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> (444,5)

\*) Reduktion der Benzylmethylamino-Verbindung

der allgemeinen Strukturformel



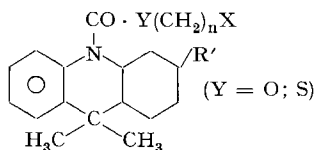
Berechnet %				Gefunden %				hergest. nach Methode
C	H	N	Cl bzw. S	C	H	N	Cl bzw. S	
81,39	8,62	9,99		81,19	8,60	10,00		A
64,17	7,02	6,51		63,92	7,14	6,59		A
82,48	10,12			82,59	10,29			A
81,55	9,15			81,95	9,23			A
72,90	8,75		Cl: 10,25	72,91	8,74		Cl: 10,55	A
73,56	7,94	8,16	Cl: 10,3	73,77	7,93	8,19	Cl: 10,5	A
84,26	8,17			84,15	8,35			A
63,75	7,49		S: 8,51	63,87	7,45		S: 8,45	*)
72,47	7,36	8,90	Cl: 11,27	72,40	7,51	8,97	Cl: 11,1	B
66,94	7,95	6,51	S: 7,43	66,94	8,08	6,67	S: 7,32	A
81,14	8,32	10,52		81,07	8,28	10,67		**)
64,11	6,57	8,31	Cl: 21,01	63,96	6,56	8,37	Cl: 21,05	**)
73,99	7,39	8,22	Cl: 10,40	73,95	7,35	8,14	Cl: 10,65	C
64,83	7,26			65,02	7,32			A, C

\*\*) Reduktion des 10-Cyanoäthyl-Derivates mit LiAlH<sub>4</sub>

Tabelle II. *Eigenschaften und Analysen von dargestellten Carbamin-*

R'	Y(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> X	Art des Salzes	Smp. °C	Summenformel (M.-G.)
H	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	HCl	206–207	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl (360,9)
Cl	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	HCl	192	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (395,3)
H	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	HCl	168–168,5	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl (374,9)
H	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	Base	165,5–166,5	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (350,5)
H	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$	HCl	185,5–186,5	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl (386,9)
H	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{H}_2 \text{ H}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2 \text{ H}_2 \end{array}$	HCl	166	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl (401,0)
H	$\text{OCH}_2\text{-HC} \begin{array}{l} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \\   \\ \text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	HCl	200,5–201	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl (386,9)
Cl	$\text{OCH}_2\text{-HC} \begin{array}{l} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \\   \\ \text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	HCl	175–175,5	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (421,4)
H	$\text{OCH}_2\text{-C} \begin{array}{l} \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	HCl	188,5–189,5	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl (389,0)
H	$\text{OHC}-\text{CH}_2 \begin{array}{l}   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	HCl	205–206	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl (373,1)
H	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	Base	110,5–111	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>2</sub> S (340,5)
H	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	122,5–126,5	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (464,7)
H	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{H}_2 \text{ H}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2 \text{ H}_2 \end{array}$	HCl	147,5–148	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> (408,6)
H	NH <sub>2</sub>	–	189–191	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub> (252,3)

säureestern der allgemeinen Strukturformel



Berechnet %				Gefunden %			
C	H	N	Cl bzw. S	C	H	N	Cl bzw. S
66,65	6,98	7,76	Cl: 9,83	66,33	7,05	7,77	Cl: 9,77
60,77	6,12	7,08		60,91	6,27	7,26	
67,28	7,26	7,47		66,92	7,12	7,24	
75,39	7,48	8,00		75,11	7,65	8,26	
68,28	7,04	7,24	Cl: 9,17	67,85	7,16	7,05	Cl: 9,24
68,89	7,29	6,99		68,40	7,13	7,24	
68,30	7,04	7,24	Cl: 9,16	68,05	7,10	7,26	Cl: 9,32
62,70	6,22	6,65		62,66	6,34	6,60	
67,93	7,52	7,20	Cl: 9,12	67,86	7,50		Cl: 9,75
67,6	6,76	7,52	Cl: 9,52	67,73	6,75	7,47	Cl: 9,52
70,55	7,11	8,23	S: 9,42	70,27	7,07	8,28	S: 9,33
59,45	6,95	6,03	S: 13,80	59,21	7,04	6,08	S: 13,80
67,48	7,48	6,29	Cl: 7,97	67,34	7,51	6,30	Cl: 7,92
76,17	6,39	11,1		76,00	6,33	10,95	



unter Rückfluss erhitzt, gekühlt, bei 0–5° mit 1,3 g Methansulfonylchlorid versetzt und dann  $\frac{1}{2}$  Std. auf 80° erhitzt. Die Lösung wird filtriert, mit 20 ml 33-proz. alkoholischer Methylaminlösung versetzt und auf 80–100° erhitzt. Die eingedampfte Lösung liefert 0,6 g Produkt vom Sdp. 140°/0,01 Torr;  $n_D^{20} = 1,6124$ . – Die Base und ihr Methansulfonat sind identisch mit den Verbindungen, welche durch hydrogenolytische Spaltung des 10-(Benzyl-methyl-aminopropyl)-Homologen erhalten werden (Tab. I).

**Darstellung von 10-Aminoalkyl-acridanen nach Methode C.** – 9,9-Dimethylacridan-10-carbonylchlorid (XIII;  $R' = H$ ,  $R'' = CH_3$ ): 10,5 g 9,9-Dimethylacridan werden mit 30 g 20% Phosgen enthaltendem Toluol 8 Std. auf 115° erhitzt. Das Reaktionsgemisch hinterlässt nach Eindampfen 15 g Rückstand, der aus Benzin (Sdp. 110–140°) umkristallisiert 8,7 g kristallines Produkt liefert. Die weitere Reinigung erfolgt durch Behandeln in Äther mit Kohle; Smp. 141–143°.

$C_{16}H_{14}NCl$  (271,8) Ber. C 70,69 H 5,18 Cl 13,05% Gef. C 70,65 H 5,21 Cl 13,05%

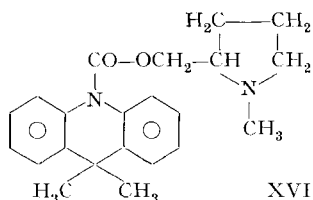
Das 3-Chlor-Analoge (XIII;  $R' = 3-Cl$ ,  $R'' = CH_3$ ) schmilzt bei 115,5–116,5°.

$C_{16}H_{13}ONCl_2$  (306,2) Ber. C 62,76 H 4,28 N 4,57% Gef. C 63,00 H 4,35 N 4,62%

9,9-Dimethylacridan-10-carbonsäure-(diäthylamino-äthyl)-ester-hydrochlorid (XIV;  $R' = H$ ,  $R'' = CH_3$ ,  $R''' = C_2H_5$ ,  $n = 2$ ): 1,3 g Diäthylaminoäthanol und 600 mg NaH (50-proz. ölige Dispersion) werden in 50 ml Äther 5 Std. unter Rühren erhitzt, worauf man die Lösung von 2,7 g XIII ( $R' = H$ ,  $R'' = CH_3$ ) in 30 ml Äther zugibt und weitere 3 Std. erhitzt. Nach Filtrieren der Suspension wird der Äther abdestilliert und das Reaktionsprodukt als Hydrochlorid isoliert. Smp. nach Kristallisieren aus Alkohol-Äther 178–179°; Ausbeute 2,5 g.

$C_{32}H_{38}O_2N_2$  Ber. C 67,93 H 7,52 N 7,2 Cl 9,12%  
(389,0) Gef. „ 68,1 „ 7,62 „ 7,34 „ 9,18%

9,9-Dimethyl-10-(N-Methyl-2-pyrrolidiny)-methyl-acridan: Zuerst wird aus XIII ( $R' = H$ ,  $R'' = CH_3$ ) und N-Methyl-pyrrolidinyl-2-methanol die Base XVI hergestellt:



Diese erhitzt man  $\frac{1}{2}$  Std. unter vermindertem Druck (10–20 Torr) auf 200°, wobei sich  $CO_2$  abspaltet. Das erhaltene Produkt geht im Kugelrohr bei 140°/0,01 Torr über.

$C_{21}H_{26}N_2$  (306,5) Ber. C 82,30 H 8,56 N 9,14% Gef. C 82,63 H 8,62 N 9,24%

Das 3-Chlor-Analoge destilliert bei 160°/0,01 Torr (vgl. Tab. I).

Die Tabellen I und II enthalten die physikalischen Konstanten und Analysen weiterer in 10-Stellung basisch substituierter 9,9-Dialkylacridane.

Herrn ROLF JAUN danken wir für seine wertvolle Hilfe bei der Ausführung der Versuche.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die Synthese von in 10-Stellung basisch substituierten 9,9-Dialkylacridanen nach drei Methoden berichtet. Unter den hergestellten Verbindungen zeigen das N-Methyl-3'-aminopropyl-9,9-dimethyl-acridan (SD 735) und das entsprechende N-Dimethyl-Analoge (SD 25) im Tierversuch Antireserpin-Wirkung und bei der klinischen Prüfung thymoleptische (antidepressive) Eigenschaften.

Forschungsabteilung der  
SIEGFRIED AG, 4800 Zofingen

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Lit. bei F. HÄFLIGER & V. BURCKHARDT in M. GORDON, «Psychopharmacological Agents», Vol. I, 73 (1964) (Vol. 4 of «Medicinal Chemistry»), Academic Press, New York and London.
- [2] P. N. CRAIG, US Patent 3043842, assigned to SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES, Philadelphia, Pa. eingereicht: 9. 2. 1959, erteilt: 10. 7. 1962.
- [3] KEFALAS S. A., Kopenhagen, Brit. Patent 933875, eingereicht: 16. 9. 1960, erteilt: 14. 8. 1963; M. HÄRING, Schweiz. Patentanmeldung No. 14646 der SIEGFRIED AG., Zofingen, vom 18. 12. 1961; M. HÄRING, I. MOLNAR & TH. WAGNER-JAUREGG, US Patentanmeldung Ser. No. 244249 der SIEGFRIED AG., Zofingen, vom 13. 12. 1962, und spätere Schweizer Anmeldungen.
- [4] U. JAHN & TH. WAGNER-JAUREGG, unveröffentlicht.
- [5] W. PÖLDINGER, Schweiz. Arch. Neurol., Neurochir. Psychiatrie 94, 440 (1964).
- [6] E. GUTH & G. HOFMANN, Wiener Med. Wchschr., im Druck.
- [7] W. L. SEMON & D. CRAIG, J. Amer. chem. Soc. 58, 1278 (1936).

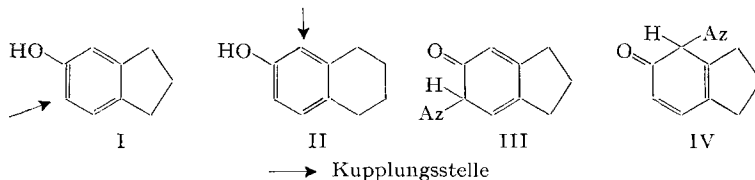
## 191. Experimentelle Beiträge zum MILLS-NIXON-Effekt I: Magnetische Kernresonanzspektren von 5-Hydroxyindan und 6-Hydroxytetralin

17. Mitteilung zur Kenntnis der Azokupplungsreaktion [1]

von **W. Koch** und **Hch. Zollinger**

(29. IX. 65)

1. *Problemstellung.* 1930 haben MILLS & NIXON [2] die merkwürdige Beobachtung gemacht, dass 5-Hydroxyindan (I) mit aromatischen Diazoverbindungen in 6- und nicht – analog zu 6-Hydroxytetralin (II) – in 5-Stellung kuppelt. Die ursprüngliche Erklärung [3] durch Fixierung der Doppelbindungen lässt sich heute kaum mehr aufrechterhalten. Nach MO-Berechnungen von LONGUET-HIGGINS & COULSON [4] beruht der MILLS-NIXON-Effekt auf der durch die Angliederung des Fünfringes bedingten Spannung des Benzolringes. Dadurch wird ein Zustand (Streckung der 5,6-Bindung) begünstigt, der im geschwindigkeitsbegrenzenden Übergangszustand der 6-, nicht aber der 4-Kupplung vorliegt. Das dem Übergangszustand ähnliche Zwischenprodukt (III) ist deshalb stabiler als die isomere Verbindung mit der Azogruppe in 4-Stellung (IV).



Im Vergleich zu den meisten elektrophilen aromatischen Substitutionen ist die Azokupplung eine Reaktion hoher Selektivität [5]. Bei der Bromierung, nicht aber bei Substitutionsreaktionen höherer Reaktivität konnten FIESER & LOTHROP [6] ebenfalls einen MILLS-NIXON-Effekt nachweisen.

Verschiedene weitere Untersuchungen haben noch gezeigt, dass die ursprüngliche Vermutung (Fixierung von Doppelbindungen) nicht richtig sein kann: Die