

Beiträge zur Entwicklung psychotroper Stoffe, 2. Mitt.¹:
Basisch substituierte Dibenzo-oxepin-, Dibenzo-thiepin- und
Dibenzo-cycloocten-Derivate

Von

K. Stach und F. Bickelhaupt

Aus den Chemischen Forschungslaboratorien der Firma C. F. Boehringer
u. Söhne G. m. b. H., Mannheim-Waldhof. (Leiter: Dr. E. Haack)

(Eingegangen am 9. Mai 1962*)

Die Umsetzung von 6,11-Dihydro-dibenzo[b e]oxepin- (Xa) und -thiepin-11-onen (Xb) bzw. von 5,6,7,12-Tetrahydro-dibenzo[a d]cycloocten-12-on (Xc) mit verschiedenen tert. Aminoalkylmagnesiumhalogeniden führt zu den entsprechenden Carbinolen (XIa—c), welche durch Wasserabspaltung die korrespondierenden tert. Aminoalkylen-Verbindungen (Va—c) ergeben. Für sek. Aminoalkylen-Derivate (Va—c) wird eine spezielle Darstellungsvariante beschrieben. Strukturelle Zusammenhänge der Verbindungen vom Typ Va—c mit therapeutisch bekannten psychotropen Stoffen werden diskutiert.

In der medikamentösen Behandlung seelischer Erkrankungen nehmen psychotrope Stoffe aus der Gruppe der Neuroleptica** bzw. Thymoleptica*** einen hervorragenden Platz ein. Als „klassische Eckpfeiler“² der Neuroleptica-Thymoleptica gelten in der psychiatrischen Pharmakotherapie Chlorpromazin³ (I) bzw. Imipramin⁴ (II a), während Chlor-

* In der vorliegenden Fassung: am 30. Mai 1962.

** Unter dem Begriff der Neuroleptica werden Verbindungen zusammengefaßt, die zentral dämpfende und „antipsychotische“ Effekte aufweisen.

*** Unter Thymoleptica versteht man Verbindungen, die vorwiegend stimmungsaufhellende „antidepressive“ und zum Teil auch antriebssteigernde Wirkungen entfalten.

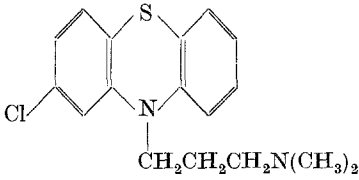
¹ 1. Mitt.: K. Stach und H. Spingler, Mh. Chem. **93**, 889 (1962).

² W. Pöldinger, Vortrag 3. Weltkongr. Psych. Montreal, Juni 1961.

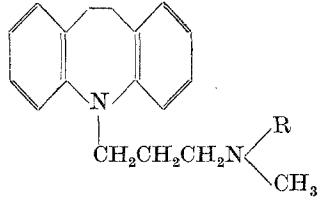
³ H. Hippus und K. Kanig, Fortschr. Neurol. Psychiatrie **26**, 582 (1958); H. Hippus, Therap. Gegw. **99**, 413 (1960).

⁴ R. Kuhn, Schweiz. med. Wschr. **87**, 1135 (1957); R. Domenjaz und W. Theobald, Arch. int. pharmacodyn. **120**, 450 (1959).

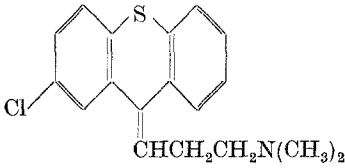
Formelübersicht 1



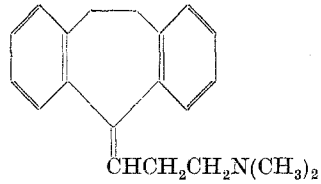
I



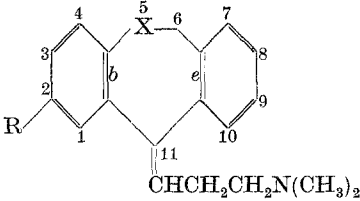
II a: R = CH₃
II b: R = H



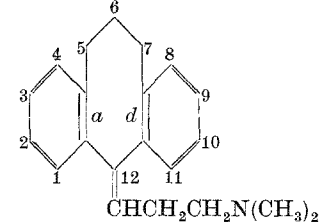
III



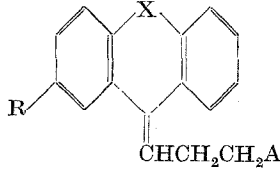
IV



VI: X = S, R = Cl
VII: X = S, R = H
VIII: X = O, R = H



IX



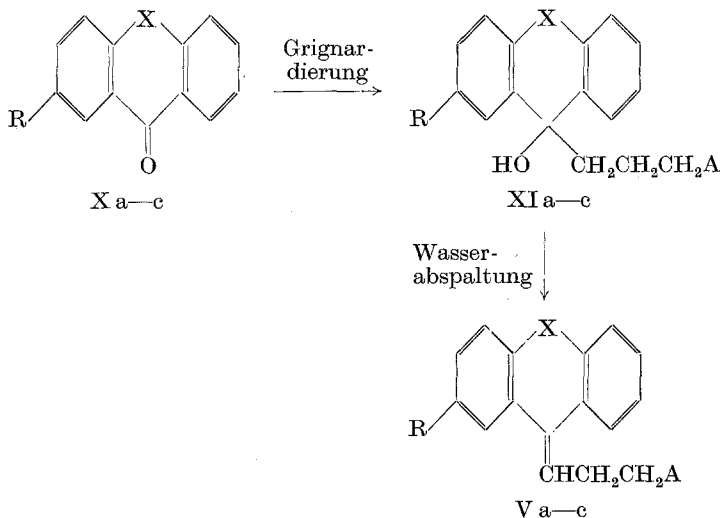
V

a: X = OCH₂ b: X = SCH₂ c: X = (CH₂)₃ d: X = (CH₂)₂
R = H, Cl, CH₃, OCH₃ A = sek. oder tert. Aminogruppe

prothixen^{5, 6} (III) bzw. Amitriptylin^{7, 8} (IV) eine „wirkungsmäßige Mittelstellung“² einnehmen, d. h. im Chlorprothixen (III) steht die neuroleptische Komponente gegenüber der thymoleptischen im Vordergrund, im Amitriptylin (IV) ist es gerade umgekehrt (s. Formelübersicht 1).

Um näheren Einblick in die Zusammenhänge von Konstitution und Wirkung zu gewinnen, haben wir Verbindungen der allgemeinen Formel V entwickelt, die auf Grund ihres strukturellen Aufbaues einen „psychotropen Charakter“ erwarten lassen. So sehen wir in VI bzw. IX ein um eine Methylengruppe „erweitertes“ Chlorprothixen (III) bzw. Amitriptylin (IV), während sich Verbindung VII bzw. VIII als ein Amitriptylin-Derivat darbietet, in dem die eine Methylengruppe von IV durch S bzw. O ausgetauscht wurde, d. h. anstelle des Thiopyranringes im Chlorprothixen (III) bzw. der Cyclohepten-Gruppierung im Amitriptylin (IV) tritt das Thiepin- bzw. Oxepin- oder das Cycloocten-Ringsystem.

Formelübersicht 2



⁵ P. V. Petersen, N. Lassen, T. Holm, R. Kopf und J. Moeller-Nielsen, *Arzneim. Forsch.* **8**, 395 (1958); W. Pöldinger, *Praxis* **19**, 468 (1960); J. Ravn, *Wiener klin. Wschr.* **72**, 192 (1960).

⁶ G. E. Bonvicino, H. G. Arlt, Jr., K. M. Pearson und R. A. Hardy, Jr., *J. Org. Chem.* **26**, 2383 (1961).

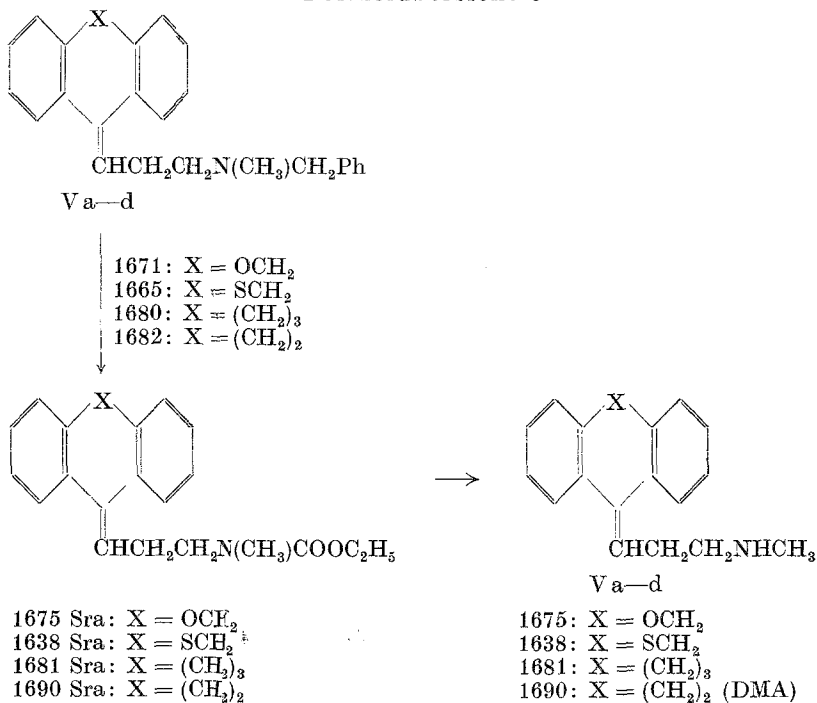
⁷ H. Freed, *Amer. J. Psych.* **117**, 455 (1960); W. Pöldinger, *Helv. Med. Acta* **28**, 572 (1961).

⁸ a) S. O. Winthrop, M. A. Davis, G. S. Myers, J. G. Gavin, R. Thomas und R. Barber, *J. Org. Chem.* **27**, 230 (1962); b) F. Hoffmann-La Roche, DAS 1 109 166 v. 22. 6. 1961; c) Merck (USA), Belg. Pat. 584 061 v. 27. 10. 1959.

Die Darstellung der 11-(3-tert. Aminopropyliden)-6,11-dihydro-dibenzo[*be*]oxepine (Va)* und -thiepine (Vb)* bzw. der 12-(3-tert. Aminopropyliden)-5,6,7,12-tetrahydro-dibenzo[*ad*]cyclooctene (Vc)* erfolgt auf einfache und glatte Weise durch Umsetzung der entsprechenden Ketone (X a—c)¹ mit einem 3-tert. Aminopropylmagnesiumchlorid⁹ in Tetrahydrofuran (THF) und anschließende Abspaltung von Wasser aus den entstandenen Carbinolen (XI a—c) durch Behandeln mit alkoholischer Salzsäure (Weg A). Man kann jedoch auch Grignardierung und Wasserabspaltung in einem Gang durchführen (Weg B).

Der biochemische Abbau von Imipramin (II a) bzw. Amitriptylin (IV) erfolgt durch Monodemethylierung der basischen Seitenkette oder Ringhydroxylierung und Glucuronidbildung^{10, 11}. Während das Monomethylamino-Derivat vom Amitriptylin (DMA) bisher keine therapeutische Bedeutung erlangt hat, zeichnet sich das Desmethyl-Imipramin (DMI,

Formelübersicht 3



* Nomenklatur nach Ring-Index, Second Edition 1960.

⁹ A. Marxer, *Helv. Chim. Acta* **24**, 209 E (1941).

¹⁰ a) B. Brodie, P. Dick, P. Kielholz, W. Pöldinger und W. Theobald, *Psychopharmacol.* **4**, 467 (1961); b) W. Schindler, *Helv. Chim. Acta* **43**, 35 (1960).


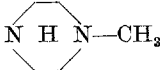

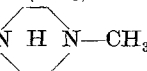
¹¹ B. Knick, *Therap. Gegw.* **101**, 11 (1962).

Pertofran^B, II b) gegenüber dem Imipramin vor allem durch eine raschere Wirkung und einen erhöhten antriebssteigernden Effekt^{2, 10a} aus. Auf Grund dieser Befunde haben wir sowohl das DMA, dessen chemische Synthese u. W. bisher nicht beschrieben wurde, als auch die Monomethyl-aminoalkylden-Verbindungen (Va—c) unserer Reihe hergestellt (s. Formelübersicht 3).

Die Synthese dieser sek. Aminoalkylden-Verbindungen erfolgt aus den N-Methyl-N-benzylamino-alkylden-Derivaten [V a—d mit A = N(CH₃)CH₂C₆H₅] durch Debenzylierung nach der Methode von W. B. Wright, Jr. und H. J. Brabander¹².

Über pharmakologische und klinische Untersuchungsergebnisse dieser Verbindungsklasse wird an anderer Stelle berichtet.

Tabelle 1
(vgl. Formelübersicht 2)


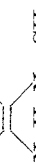


Verbin- dungs- typ	Verbindung KS-Nr.	R	A	Ausbeute % Th. an Base	Schmp., °C	Summenformel *
XIa	1587	H	N(CH ₃) ₂	86,5	120—121 ^a	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂
	1362	H		56,5	142—143 ^a	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂
	1590	H		50,0	153—155 ^a	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂
	1664	H	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	63,5	106—107 ^a	C ₂₅ H ₂₇ NO ₂
	1614	CH ₃	N(CH ₃) ₂	72,5	126—128 ^a	C ₂₀ H ₂₅ NO ₂
	1617	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	73,5	113—117 ^a	C ₂₀ H ₂₅ NO ₃
	1618	Cl	N(CH ₃) ₂	83,0	144—145 ^a	C ₁₉ H ₂₂ ClNO ₂
XIb	1594	H	N(CH ₃) ₂	90,0	131—132 ^a	C ₁₉ H ₂₃ NOS
	1612	H		52,0	184—186 ^b	C ₂₂ H ₂₇ NOS
	1635	H	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	60,0	108—109 ^a	C ₂₅ H ₂₇ NOS
	1619	CH ₃	N(CH ₃) ₂	85,0	148—150 ^a	C ₂₀ H ₂₅ NOS
	1613	Cl	N(CH ₃) ₂	78,0	158—160 ^c	C ₁₉ H ₂₂ ClNOS
XIc	1667	H	N(CH ₃) ₂	90,0	117—119 ^d	C ₂₁ H ₂₇ NO
	1386	H		54,0	160—161 ^a	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O

a Aus Isopropylalkohol; b aus Essigester; c aus Methanol; d aus Methyläthylketon.

* Die Analyse der Verbindungen vom Typ XIa und XIc gab C-, H- und N-, die der Verbindungen XIb außerdem S-Werte, welche mit den angegebenen Summenformeln innerhalb der Fehlergrenzen in Einklang stehen.

¹² W. B. Wright, Jr., und H. J. Brabander, J. Org. Chem. **26**, 4057 (1961).

Tabelle 2
(vgl. Formelübersicht 2)

Verbin- dungs- typ	R	A	Sdp., mm/°C	Ausb., % Tn. an dest. Base	Stommenformel*	Salze	Schmp., °C	Umge- ldst aus	
Va	1589	H	N(CH ₃) ₂	0,03/154—157	73,0	C ₁₉ H ₂₁ NO	Maleinat	161—164	Dioxan
	1363	H		0,2/190—195	85,0	C ₂₂ H ₂₃ NO	Succinat	136—138	Propanol-(2)
	1593	H		0,1/200—205	55,0	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O	HCl · ½ H ₂ O	256—258	Propanol-(2)
	1671	H	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	0,15/210—225	92,5	C ₂₅ H ₂₅ NO	HCl	197—199	Propanol-(2)
	1624	CH ₃	N(CH ₃) ₂	0,3/164—167	65,0	C ₂₀ H ₂₃ NO	HCl	176—178	—
	1627	OCH ₃	N(CH ₃) ₂	0,3/183—185	68,0	C ₂₀ H ₂₃ NO ₂	HCl · ¼ H ₂ O	183—185	—
	1625	Cl	N(CH ₃) ₂	0,3/176—181	80,0	C ₁₉ H ₂₀ ClNO	HCl	216—218	—
Vb	1596	H	N(CH ₃) ₂	0,05/171—172 ^c	92,0	C ₁₉ H ₂₁ NS	HCl	218—220	Propanol-(2)
	1622	H		0,1/196—198	72,0	C ₂₂ H ₂₃ NS	HCl · ½ H ₂ O	250—251	—
	1665	H	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	0,1/220—230	87,5	C ₂₅ H ₂₅ NS	—	—	—
	1626	CH ₃	N(CH ₃) ₂	0,15/176—180	82,0	C ₂₀ H ₂₃ NS	HCl	206—208	—
	1621	Cl	N(CH ₃) ₂	0,1/178—185	74,0	C ₁₉ H ₂₀ ClNS	HCl · ¼ H ₂ O	234—236	—
Vc	1668	H	N(CH ₃) ₂	0,1/145—150	74,0	C ₂₁ H ₂₃ N	HCl	173—175	Dioxan
	1385 ^a	H		0,1/180—185	53,0	—	HCl ^c	186—188	Propanol-(2)
	1680 ^a	H	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	0,1/200—210	63,0	C ₂₇ H ₂₉ N	—	—	—
Vd	1682 ^b	H	N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	0,05/190—195	64,5	C ₂₆ H ₂₇ N	—	—	—

a Die Darstellung erfolgt mit Roh-Carbinolen (vgl. allgem. Arbeitsvorschrift A.1 u. 2); b das Roh-Carbinol wurde durch Grignardierung von 10,11-Di-hydro-5-H-dibenzol(a dicyclohepten-5-on)^{8a} gewonnen; c Schmp. 55—57°C d) C₁₄H₁₃N · HCl (367,90) Ber.: C 78,94, H 8,22, N 3,81, Cl 9,64. Gef.: C 78,45, H 7,95, N 3,76, Cl 9,58.

* Die Verbindungen vom Typ Va, ferner 1668, 1680 und 1682, gaben bei der Analyse C-, H- und N-Werte, die Verbindungen Vb überdies S-Werte, welche innerhalb der Fehlergrenze mit den angegebenen Stommenformeln in Einklang stehen.

Experimenteller Teil*

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Verbindungen
V a—c

Methode A

1. Darstellung der Verbindungen XIa—c aus Xa—c (s. Tab. 1)

1,82—2,4 g (0,075—0,1 Grammatom) Magnesiumspäne in 10—15 ml absol. THF und einige Körnchen Jod bringt man zunächst mit 0,5 ml Methyljodid zur Reaktion und läßt eine Lösung von 0,075—0,1 Mol eines 3-tert. Aminopropylchlorids in 10—15 ml THF so zutropfen, daß das Lösungsmittel schwach siedet, und erwärmt anschließend, bis alles Mg in Reaktion getreten ist, gegebenenfalls unter erneutem Zusatz von Aminopropylchlorid (ca. 10% Überschuß). Bei 20—30° wird nun eine Lösung von 0,05 Mol eines Ketons (Xa—c)¹, gelöst in 10—20 ml THF, zugetropft und der Kolbeninhalt 3 Stdn. unter Rühren auf 40—50° erwärmt.

Nach beendeter Reaktion zersetzt man mit gesätt. NH₄Cl-Lösung bei etwa 15—20°, fügt Wasser und Äther zu und trennt die organischen Anteile ab. Nach Trocknen der vereinigten Ätherauszüge mit Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im Vak. verbleibt ein Rückstand (Roh-Carbinole), der nach Verreiben mit Ligroin oder Ligroin-Äther die Carbinole (XIa—c) in für die Weiterverarbeitung genügend reiner Form liefert.

2. Darstellung der Verbindungen Va—c aus XIa—c

a) 0,02 Mol eines Carbinols (XIa—c)** erwärmt man in 25 ml äthanol. HCl (ca. 5n) 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden. Nach Verdampfen der Hauptmenge des Äthanol im Vak. und Zugabe von Wasser und Äther werden die wäßrig-sauren Anteile abgetrennt, mit verd. NaOH alkalisiert und mit Äther extrahiert. Die vereinigten, gewaschenen und getrockneten Ätherauszüge befreit man vom Lösungsmittel und destilliert den Eindampfrückstand im Hochvak. Die so erhaltenen Basen (Va—c) können auf übliche Weise in ihre kristallisierbaren Salze übergeführt werden (s. Tab. 2).

Tabelle 3
(vgl. Formelübersicht 2)

Verbindung KS-Nr.	Ausb. % Th.	Schmp. des Chlorhydrates °C	Umge- löst aus	Summenformel*	Typ
1596 ^a	89,5	216—218	c	C ₁₉ H ₂₁ NS · HCl	V b
1589 ^a	91,0	184—186	d	C ₁₉ H ₂₁ NO · HCl	V a
1668 ^a	87,0	173—175	e	C ₂₁ H ₂₅ N · HCl	V c
1389 ^b	89,0	243—245	f	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ · 2 HCl	V c

a Formeln s. Tabelle 2; b 12-[3-(N-Methyl-N-piperazinyl)-propyliden]-5,6,7,12-tetrahydro-dibenzo[a,d]cycloocten-di-hydrochlorid; c aus Isopropylalkohol; d aus Methyläthylketon; e aus Dioxan; f aus Äthanol.

* Die Verbindungen gaben bei der Analyse C-, H- und N-Werte, welche mit den angegebenen Summenformeln innerhalb der Fehlergrenze in Einklang stehen.

* Frau A. Kuhn möchten wir an dieser Stelle für ihre langjährige und ausgezeichnete Mitarbeit danken.

** Verschiedentlich wurden auch Roh-Carbinole eingesetzt. Die Ausb. bezieht sich dann auf eingesetztes Keton (Xa—c).

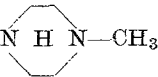
b) In manchen Fällen kann man die Hydrochloride der Aminopropyliden-Verbindungen (Va—c) direkt isolieren, indem man nach Verkochung der Carbinole (XIa—c) mit äthanol. HCl das Lösungsmittel im Vak. entfernt und den Rückstand umkristallisiert (s. Tab. 3).

Methode B

Darstellung der Verbindungen Va—c aus XIa—c (s. Tab. 4)

Man verfährt zunächst wie bei Methode A, erwärmt jedoch das Grignard-Reaktionsprodukt anschließend 3 Stdn. zum Sieden. Nach Zugabe von etwa 50 ml 6n-HCl wird der Kolbeninhalt 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man fügt Wasser und Äther hinzu, trennt die wäßrigen-sauren Anteile ab, alkalisiert mit konz. NH₃ und extrahiert mit Äther. Die vereinigten, gewaschenen und getrockneten Ätherauszüge befreit man vom Lösungsmittel und destilliert den Eindampfrückstand im Hochvak. (Va—c).

Tabelle 4
(vgl. Formelübersicht 2)

Verbindungs- typ	Verbin- dung KS-Nr.	R	A	Sdp., mm/° C	Ausb., % d. Th. an dest. Base	Salz	Schmp., ° C
V a	1589	H	N(CH ₃) ₂	0,08/164—170	86,8	HCl	184—186 ^b
V b	1596	H	N(CH ₃) ₂	0,15/190—192	89,5	HCl	218—220 ^b
	1621	Cl	N(CH ₃) ₂	0,10/178—185	70,5	HCl · ¼ H ₂ O	234—236
	1602 ^a	H		0,07/210—215	38,3	HCl	255—257
V c	1668	H	N(CH ₃) ₂	0,2/160—165	80,0	HCl	173—175 ^d

a C₂₂H₃₆N₂S. Ber. C 75,38, H 7,48, N 7,99, S 9,15%

Gef. C 74,93, H 7,72, N 8,13, S 9,10%

b aus Methyläthylketon; c aus Isopropylalkohol; d aus Dioxan.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Monomethylaminopropyliden-Verbindungen Va—d (vgl. Formelübersicht 3)

0,05 Mol der (N-Methyl-N-benzylamino)-propyliden-Verbindungen (vgl. Formelübersicht 3 und Tab. 2) und 0,15 Mol Chlorameisensäureäthylester erhitzt man in 40—50 ml absol. Benzol 4—6 Stdn. zum Sieden und entfernt anschließend im Vak. auf dem Wasserbad die flüchtigen Anteile. Man erhält so die entsprechenden Roh-Säureamide (Sra).

In manchen Fällen wurde das Roh-Sra durch Destillation und/oder Umkristallisation für Analysenzwecke gereinigt.

Zur Weiterverarbeitung löst man die Roh-Sra in der 6fachen Gewichtsmenge Eisessig und der 3fachen Gewichtsmenge 48proz. HBr, erwärmt das Reaktionsgemisch 3 Stdn. unter Rückflußkühlung, versetzt mit Eiswasser, alkalisiert mit verd. NaOH und extrahiert mit CH₂Cl₂—Äther. Der nach Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird durch Destillation und/oder Kristallisation gereinigt. Die in Tab. 5 angegebenen Ausb. beziehen sich auf eingesetzte (N-Methyl-N-benzylamino)-propyliden-Verbindungen. Die erhaltenen Basen wurden auf übliche Weise in ihre Hydrochloride übergeführt.

Für die Durchführung der Analysen, Aufnahme, Auswertung und Diskussion der IR- und UV-Spektren möchten wir Herrn Dr. *H. Spingler* unseren besonderen Dank aussprechen. Herrn Dr. *F. Kaiser* danken wir für die papierchromatographischen Untersuchungen.

Tabelle 5
(vgl. Formelübersicht 3)

Verbindung KS-Nr.	Ausb., % Th.	Sdp., mm/° C	Schmp., ° C	Summenformel *	Hydrochloride, Schmp., ° C
1675	64,5	0,07/170—172	164—166 ^a	C ₁₈ H ₁₉ NO	182—184 ^b
1638	75,5	0,1/177—182	70—72 ^c	C ₁₈ H ₁₉ NS	234—235 ^d
1681	74,5	0,15/163—172	—	C ₂₀ H ₂₃ N	170—173 ^{e g}
1690	63,5	0,1/152—157	—	C ₁₉ H ₂₁ N	209—212 ^f
1675 Sra	—	0,1/181—183	—	C ₂₁ H ₂₃ NO ₃	—
1638 Sra	—	0,1/190—205	82—84 ^c	C ₂₁ H ₂₃ NO ₂ S	—

a Aus Essigester; b aus Dioxan-Äther; c Ligroin verrieben; d aus Isopropylalkohol; e aus Dioxan; f aus Isopropylalkohol-Äther; g kristallisiert mit $\frac{1}{4}$ Mol H₂O.

* Die Analyse der Verbindungen gab C-, H- und N-Werte, welche innerhalb der Fehlergrenze mit den angegebenen Summenformeln in Einklang stehen.