

# Beiträge zur Entwicklung psychotroper Stoffe, 5. Mitt.<sup>1</sup>

Reaktionen in der Dibenzo[*b,e*]oxepin-Reihe

Von

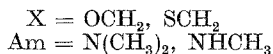
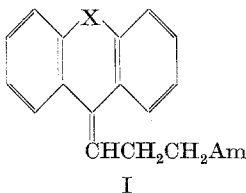
F. Bickelhaupt, K. Stach und M. Thiel

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

(Eingegangen am 10. Februar 1964)

N-Carbäthoxy-11-(3-monomethylamino-propyliden)-6,11-dihydro-dibenzo[*b,e*]oxepin (III) und 11-(3-Dimethylamino-propyliden)-6,11-dihydro-dibenzo[*b,e*]oxepin (II) isomerisieren bei längerer Einwirkung von HBr—Eisessig zu den 3-Arylinden-derivaten V und VI. Strukturbeweis und Reaktionsmechanismus werden erläutert.

In der 2. Mitteilung dieser Reihe<sup>2</sup> wurde die Synthese von Verbindungen des Typs I durch Umsetzung der entsprechenden tricyclischen Ketone<sup>3</sup> mit  $\text{ClMg}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$  beschrieben.



Die Monomethylaminopropyliden-Derivate von I (Am = NHCH<sub>3</sub>) können aus den entsprechenden N-Benzyl-N-methylamino-<sup>2</sup> oder neuerdings bequemer aus den Dimethylamino-Verbindungen<sup>4</sup> durch Behandlung

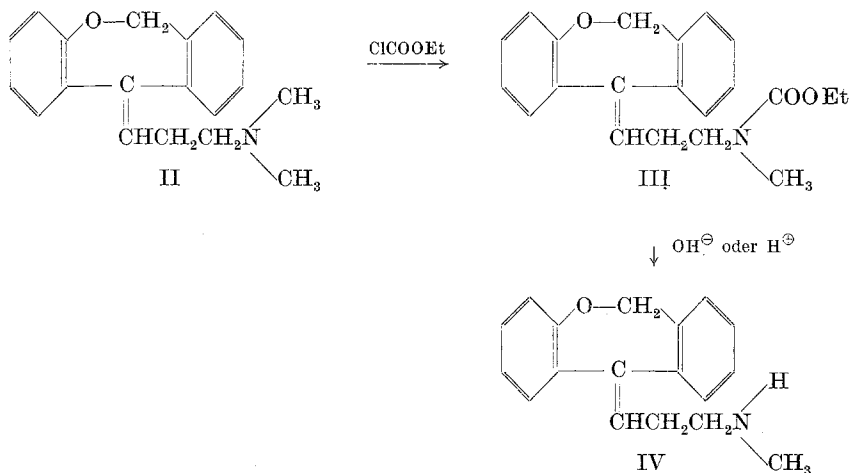
<sup>1</sup> 4. Mitt.: K. Stach, M. Thiel und F. Bickelhaupt, Mh. Chem. **93**, 1090 (1962).

<sup>2</sup> K. Stach und F. Bickelhaupt, 1. Mitt.: Mh. Chem. **93**, 896 (1962) und 2. Mitt.: Mh. Chem. **94**, 338 (1963).

<sup>3</sup> K. Stach und H. Spingler, Mh. Chem. **93**, 889 (1962).

<sup>4</sup> Vgl. J. R. Geigy, Belg. Pat. 615 025; Chem. Abstr. **59**, 1560 e (1963).

mit Chlorameisensäureester und nachfolgende saure oder alkalische Verseifung hergestellt werden, z. B.:



Die eingehende Untersuchung der sauren Verseifung von III zu IV mit Halogenwasserstoff—Eisessig führte zur Entdeckung einer zweiten Base V, welche die gleiche Elementarzusammensetzung wie IV aufwies. Die Ausbeute an V konnte unter drastischen Bedingungen (langes Erhitzen von III mit 48proz. Bromwasserstoffsäure und Eisessig) wesentlich erhöht werden. Bei der alkalischen Verseifung ließ sich die Verbindung V nicht nachweisen.

Im weiteren wurde gefunden, daß auch IV mit Bromwasserstoff—Eisessig V lieferte, und daß sich II unter gleichen Bedingungen in eine isomere Base VI umwandelte, die mit der Base V strukturell verwandt sein mußte; denn V konnte durch Methylierung mit Formaldehyd—Ameisensäure in VI übergeführt werden. V und VI unterschieden sich von IV und II durch ihre Schwerlöslichkeit in Äther—Ligroin.

Die neuen Verbindungen enthielten eine phenolische OH-Gruppe, die durch die Löslichkeit in Natronlauge, potentiometrische Titration, Acetylierung und Eisen(III)-chlorid-Reaktion nachgewiesen wurde. Die Ammoniumbanden im IR-Spektrum sprachen ebenso wie der hohe Schmelzpunkt der Basen für eine innere Salzbildung zwischen Phenolhydroxyl- und Aminogruppe.

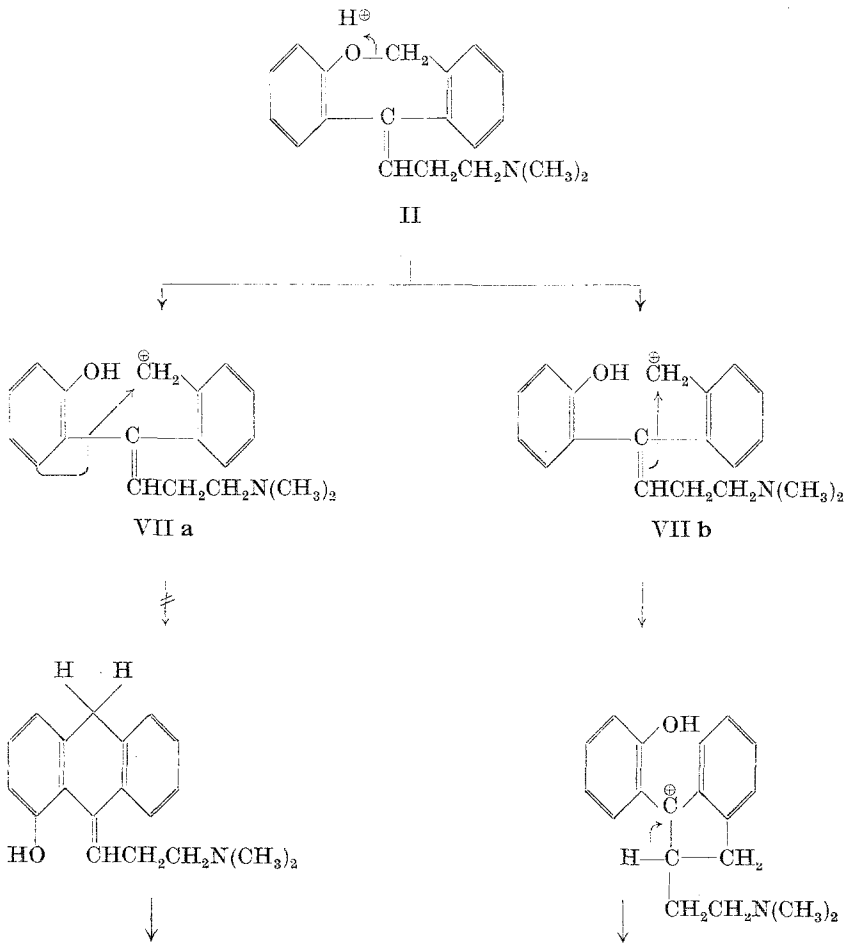
Einen Hinweis auf das Ringskelett der neuen Verbindungen lieferte das UV-Spektrum [Schulter 237 m $\mu$  (4,11),  $\lambda_{\text{max}}$ /260 m $\mu$  (4,12)], das dem von 1-(o-Anisyl)-3,4-dihydronaphthalin<sup>5</sup> sehr ähnlich war. Die

<sup>5</sup> R. A. Friedel und M. Orchin, Ultraviolet Spectra of Aromatic Compounds, Wiley, New York 1951, Nr. 122.

Base IV stimmte dagegen in ihrem UV-Spektrum [Schulter 250 m $\mu$  (3,98),  $\lambda_{\max}$ /296 m $\mu$  (3,71)] mit der auf eindeutigen Wege hergestellten Dimethylaminoverbindung II<sup>2</sup> sehr gut überein und ließ sich durch Methylierung mit Formaldehyd—Natriumborhydrid in II überführen. Ebenso konnte das Säureamid III durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Äther in II übergeführt werden.

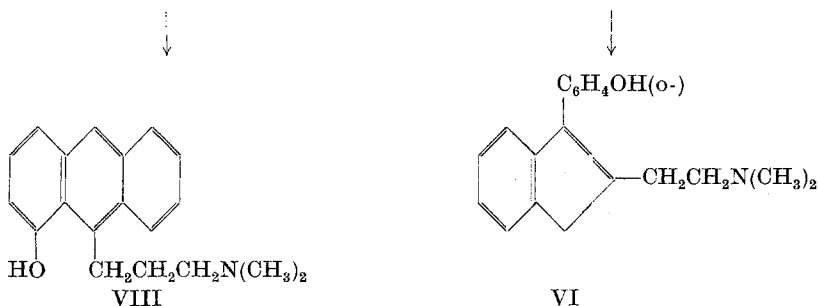
Die Lösung des Strukturproblems ergab sich durch Betrachtung der Reaktionsmöglichkeiten von II (Schema 1):

Schema 1



Fortsetzung auf Seite 488

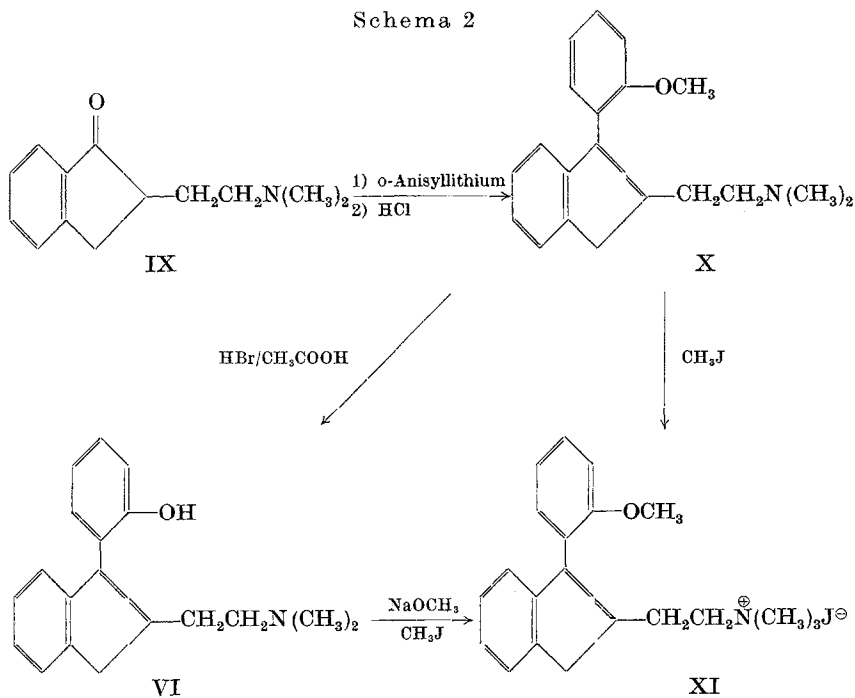
Fortsetzung von Seite 447



Das Dibenzo-oxepin-System enthält eine Benzyläthergruppierung, die durch HBr gespalten werden kann<sup>6</sup>. Das entstehende Benzylkation VII könnte folgendermaßen weiterreagieren (Schema 1, S. 487):

a) Angriff auf den anderen Phenylkern in Metastellung zur Hydroxylgruppe, der letzten Endes zu einem Anthracenderivat VIII führen müßte. Diese Möglichkeit konnte durch das UV-Spektrum eindeutig ausgeschlossen werden. Bei Einwirkung von überschüssigen Grignardver-

Schema 2

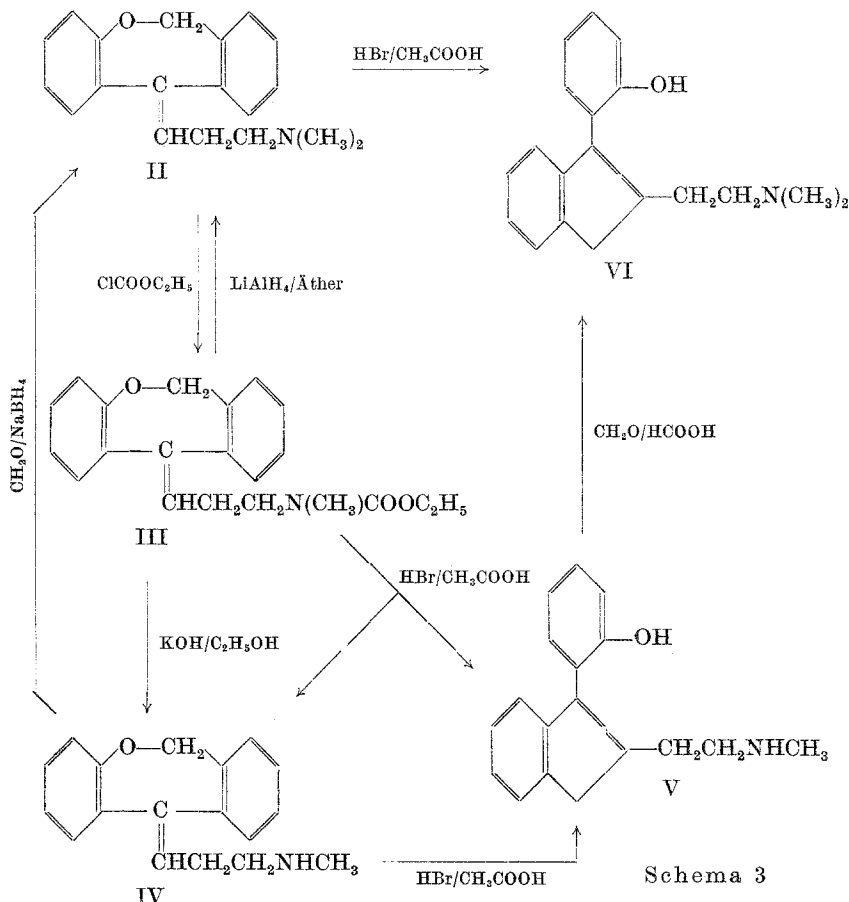


<sup>6</sup> J. v. Braun und H. Reich, Ann. Chem. **445**, 231 (1925); V. V. Bailey-Wood und N. M. Cullinane, Chem. and Ind. **1959**, 543.

bindungen auf II können dagegen nach *S. O. Winthrop* und Mitarbeitern<sup>7</sup> durch basische Katalyse Anthracenderivate entstehen.

b) Angriff auf die Doppelbindung der basischen Seitenkette unter Ausbildung des Inden-Ringsystems.

Die Inden-Struktur stimmt mit den physikalischen und chemischen Eigenschaften von V und VI sehr gut überein und wurde durch eine unabhängige Synthese bewiesen (Schema 2, S. 488).



Das Indanon-Derivat IX<sup>8</sup> wurde zunächst mit *o*-Anisylmagnesiumbromid umgesetzt, wobei man jedoch neben Anisol stets unverändertes

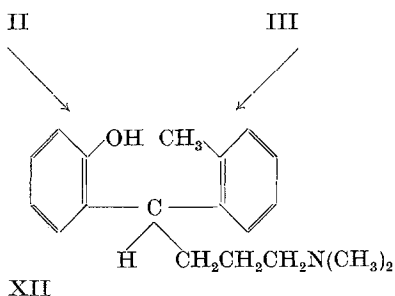
<sup>7</sup> *S. O. Winthrop, M. A. Davis, F. Herr, J. Stewart und R. Gaudry, J. Med. Pharm. Chem. 5, 1207 (1962); S. O. Winthrop, Tetrahedron Lett. 17, 1113 (1963).*

<sup>8</sup> *C. F. Huebner, E. Donoghue, P. Wenk, E. Sury und J. A. Nelson, J. Amer. chem. Soc. 82, 2077 (1960); C. F. Huebner, U. S. Patent 2 947 756.*

IX zurückerhielt. Offenbar reagierte die Grignardverbindung wegen sterischer Hinderung bevorzugt mit der Enolform des Ketons als H-aktiver Komponente. Dagegen führte die Umsetzung mit *o*-Anisyl-lithium und anschließende Wasserabspaltung glatt zu der gewünschten Verbindung X, deren UV-Spektrum bereits weitgehend mit dem von VI übereinstimmte. Die Ätherspaltung von X mit Bromwasserstoff—Eisessig gab in guter Ausbeute VI, das mit dem aus II gewonnenen Isomerisierungsprodukt in jeder Hinsicht identisch war. Um eine unvorhergesehene Umlagerung von X bei der drastischen Bromwasserstoffbehandlung auszuschließen, wurde X in das Jodmethylat XI übergeführt, das man auch bei der Dimethylierung von VI (aus II) mit Methyljodid und Natriummethylat erhielt. Damit kann die Struktur von VI (und analog die von V), nämlich die eines 2-(2-Dimethylaminoäthyl)-3-(2-hydroxyphenyl)-indens, als gesichert gelten. Das Schema 3 (S. 489) faßt diese Ergebnisse zusammen.

Die geschilderte Umlagerung ist spezifisch für Dibenzo[*b, e*]oxepin-Derivate (I, X = OCH<sub>2</sub>), während die entsprechenden Dibenzo[*b, e*]thiepine (I, X = SCH<sub>2</sub>) durch Bromwasserstoff—Eisessig nicht verändert werden.

Zur Charakterisierung der Reaktionsweise der Dibenzo[*b, e*]oxepin-Derivate sei noch die leichte Hydrogenolyse der OCH<sub>2</sub>-Brücke in II und III vermerkt, die schon durch drucklose Hydrierung mit *Raney*-Nickel oder Palladium-Kohle bzw. durch Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Tetrahydrofuran bewirkt wird. Dabei erhält man unter gleichzeitiger Hydrierung der Doppelbindung in der Seitenkette die Verbindung XII. In siedendem Äther ist jedoch II gegenüber Lithiumaluminiumhydrid beständig.



## Experimenteller Teil

### 1. Reihe des Dibenzo-oxepins

#### *11*-[3-(*N*-Methyl-*N*-carbäthoxy)-amino-propyliden]-6,11-dihydro-dibenzo[*b, e*]oxepin (*III*)

Eine Lösung von 5,6 g (0,02 Mol) 11-(3-Dimethylamino-propyliden)-6,11-dihydro-dibenzo[*b, e*]oxepin (II) in 10 ml Benzol läßt man unter Rühren zu

einer siedenden Lösung von 6,5 g (0,06 Mol) Chlorameisensäure-äthylester in 6,0 ml Benzol tropfen und kocht 6 Stdn. unter Rückfluß. Man dampft die flüchtigen Anteile ab und destilliert den Rückstand. Ausb. 5,7 g III (84,5% d. Th.), Sdp.<sub>0,1</sub> 180—185°.

*11-(3-Monomethylamino-propyliden)-6,11-dihydro-dibenzo[b, e]-oxepin (IV)*

10,1 g (0,03 Mol) III werden mit 45 ml 96proz. Äthanol und 12,0 g KOH 10 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von verd. HCl und Äther trennt man die wäßrig-saure Phase ab, alkalisiert mit verd. NaOH und extrahiert mit Äther. Der Ätherrückstand wird im Hochvak. destilliert. Ausb. 5,9 g IV (74,5% d. Th.), Sdp.<sub>0,05</sub> 158—164°, Schmp. 63—65°. Nach dem Verreiben mit Ligroin liegt der Schmp. bei 65—67°.

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO (265,3). Ber. C 81,48, H 7,22. Gef. C 81,05, H 7,16.

Das aus Äther gefällte *Hydrochlorid* wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. 235—236°.

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO · HCl (301,8). Ber. C 71,63, H 6,68, N 4,64.

Gef. C 71,91, H 6,85, N 4,55.

λ<sub>max</sub>/250 mμ (Schulter, 3,98), 296 mμ (3,71)

*Methylierung von IV*

Zur Lösung von 2,7 g IV in 35 ml Methanol gibt man 3,5 ml 40proz. Formalinlösung und läßt 3 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Dann fügt man vorsichtig 3,8 g NaBH<sub>4</sub> zu und erwärmt die Lösung 5 Stdn. auf 35—40°. Man verdünnt mit Wasser, säuert an, extrahiert mit Äther, stellt die wäßrige Phase alkalisch und nimmt in Äther auf. Als Ätherrückstand erhält man 2,3 g öliges II (Ausb. 82,7%). Das aus Isopropylalkohol gefällte und umkristallisierte *Hydrochlorid* vom Schmp. 184° war mit einem auf anderem Wege<sup>2</sup> hergestellten Vergleichspräparat nach Mischschmelzpunkt und Dünnschichtchromatogramm identisch.

*Reduktion von III zu II*

Man läßt zu einer Suspension von 1,6 g LiAlH<sub>4</sub> in 20 ml absol. Äther eine Lösung von 6,7 g III in 20 ml Äther zutropfen und erhitzt anschließend 8 Stdn. zum Sieden. Man zersetzt mit Wasser und 2 n HCl, äthert aus, macht die wäßrige Phase natronalkalisch und nimmt die Base in Äther auf. Der Ätherrückstand wird destilliert und liefert 4 g II (Ausb. 71%). Das aus Isopropylalkohol gefällte *Hydrochlorid* vom Schmp. 183—184° gibt mit dem Vergleichspräparat<sup>2</sup> keine Schmelzpunktsdepression.

II wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen unverändert zurückgewonnen.

2. Reihe des 3-Aryl-indens

*2-(2-Monomethylaminoäthyl)-3-(2-hydroxyphenyl)-inden (V)*

a) aus IV

Eine Lösung von 3,0 g (0,01 Mol) IV-Hydrochlorid, 18 ml Eisessig und 6 ml 48proz. HBr wird 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Den Kolbeninhalt versetzt man mit einem Gemisch von Äther und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und macht mit NaOH unter Kühlung alkalisch. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird destilliert und ergibt 1,4 g V vom Sdp.<sub>0,05</sub>

170—175° (Ausb. 53% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Essigester ist der Schmp. 164—166°.

$C_{18}H_{19}NO$  (265,3). Ber. C 81,48, H 7,22, N 5,28.

Gef. C 81,44, H 7,15, N 5,28.

Das auf übliche Weise hergestellte *Hydrochlorid* schmilzt bei 182—184° (aus Dioxan).

#### b) aus III

Eine Lösung von 10,2 g (0,03 Mol) III, 60 ml Eisessig und 20 ml 48proz. HBr wird 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man versetzt den Kolbeninhalt mit Eis, alkalisiert mit 2 *n* NaOH und extrahiert mit  $CH_2Cl_2$ . Nach Entfernen des Lösungsmittels verreibt man den Rückstand mit Äther— $CH_2Cl_2$  und erhält 5,1 g V (Ausb. 64,5% d. Th.) vom Roh-Schmp. 155—158°, der durch Umkristallisieren aus Essigester auf 161—164° steigt.

#### 2-(2-Dimethylaminoäthyl)-3-(2-hydroxyphenyl)-inden (VI)

Eine Lösung von 15,8 g (0,05 Mol) II-Hydrochlorid, 100 ml Eisessig und 35 ml 48proz. HBr wird 3 Stdn. zum Sieden erhitzt und anschließend, wie unter IV a beschrieben, aufgearbeitet. Man erhält 9,3 g VI vom Sdp.<sub>0,01</sub> 165—170° (Ausb. 67% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Essigester schmilzt VI bei 118—120°.

$C_{19}H_{21}NO$  (279,4). Ber. C 81,68, H 7,58. Gef. C 81,29, H 7,28.

Das auf übliche Weise hergestellte *Hydrochlorid* schmilzt bei 107—209° (aus Dioxan).

#### Methylierung von V

2,7 g V, 2,2 ml Ameisensäure und 3,4 ml 40proz. Formalin werden gemischt und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Man gibt verd. NaOH dazu und äthert aus. Nach Verdampfen des Äthers erhält man 1,4 g VI (Ausb. 50% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Essigester schmilzt VI bei 118° und ist nach Mischschmelzpunkt, Dünnschichtchromatogramm, IR- und UV-Spektrum mit dem durch HBr-Behandlung von II erhaltenen Produkt identisch.

### 3. Strukturbeweis von VI

#### 2-(2-Dimethylaminoäthyl)-3-(2-methoxyphenyl)-inden (X)

Unter  $N_2$  bereitet man aus 3,6 g (0,52 Mol) Li-Schnitzeln und 49 g (0,26 Mol) o-Bromanisol in 130 ml absol. Äther eine Lösung von o-Anisyl-lithium. Hierzu tropft man langsam die Lösung von 33,5 g (0,165 Mol) 2-(2-Dimethylaminoäthyl)-indanon<sup>s</sup> (IX) in 65 ml Äther und kocht 1 Stde. unter Rückfluß. Man versetzt mit Wasser, saugt einen unlöslichen Niederschlag N ab und dampft die Ätherphase ein. Den Ätherrückstand kocht man mit 250 ml 6 *n* alkohol. HCl<sub>45</sub> Min. unter Rückfluß, gibt 500 ml Wasser zu, extrahiert mit Äther, macht die wäßrige Phase alkalisch und äthert aus. Diesen Ätherextrakt trocknet man, dampft ein und destilliert den Rückstand. Man erhält 10,2 g X vom Sdp.<sub>0,25</sub> 168—178°.

Den Niederschlag N (der vermutlich aus einem Gemisch von Lithiumcarbonat und X-Carbonat besteht) löst man in 2 *n* HCl, äthert aus, macht die wäßrige Phase alkalisch und schüttelt mit Äther aus. Diesen Ätherextrakt trocknet man, dampft ein und vereinigt den Rückstand mit dem



öligem Destillat. Man fällt aus Äther das *Hydrochlorid*, kristallisiert es aus Isopropylalkohol um und erhält 24,6 g X-Hydrochlorid vom Schmp. 214—216° (Ausb. 45% d. Th.).

$C_{20}H_{23}NO \cdot HCl$  (329,9). Ber. C 72,83, H 7,33, Cl 10,74, N 4,24.

Gef. C 72,85, H 7,06, Cl 10,62, N 4,14.

$\lambda_{max}/239 \text{ m}\mu$  (4,10), 262  $\text{m}\mu$  (4,08) (Methanol)

#### *Darstellung von VI aus X*

1 g X-Hydrochlorid wird in 6 ml Eisessig und 3 ml 48proz. HBr 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man dampft ein, löst den Rückstand in 2 *n* NaOH und Äther, trocknet die Ätherphase, dampft ein und verreibt den Rückstand mit Äther. Man erhält 0,6 g VI vom Schmp. 111—112° (Ausb. 70% d. Th.), das aus Cyclohexan umkristallisiert wird. Das Produkt ist nach Mischschmelzpunkt, Dünnschichtchromatogramm, IR- und UV-Spektrum mit dem durch HBr-Behandlung von II erhaltenen VI identisch.

#### *2-(2-Dimethylaminoäthyl)-3-(2-methoxyphenyl)-inden-jodmethylat (XI)*

##### a) aus X

Aus 1 g X-Hydrochlorid wird die Base in Freiheit gesetzt, in 10 ml absol. Äthanol gelöst und zum Sieden erhitzt. Im Verlauf von 1 Stde. läßt man 5 ml  $CH_3J$  zutropfen und kocht eine weitere Stunde. Nach dem Abkühlen saugt man ab, kristallisiert aus Äthanol um und erhält 0,5 g XI vom Schmp. 248° (Ausb. 38%).

$C_{21}H_{26}JNO$  (435,3). Ber. C 57,94, H 6,02, J 29,16, N 3,22.

Gef. C 57,91, H 6,01, J 29,21, N 3,41.

$\lambda_{max}/237 \text{ m}\mu$  (Schulter, 4,16), 262  $\text{m}\mu$  (4,08) (Methanol)

##### b) aus VI

Man löst 0,7 g VI (dargestellt durch HBr-Behandlung von II) in 4 ml absol. Äthanol, gibt die Lösung von ca. 0,2 g Na in Äthanol zu und erhitzt zum Sieden. Dazu tropft man im Verlauf von 1 Stde. 2 ml  $CH_3J$ . Man läßt abkühlen, saugt ab und erhält 0,21 g XI vom Schmp. 246—247° (Ausb. 19%), das nach Mischschmelzpunkt, Dünnschichtchromatogramm, IR- und UV-Spektrum mit dem nach a) hergestellten Produkt identisch ist. Aus dem Filtrat kann man 0,1 g phenolisches und 0,5 g neutrales Produkt isolieren, d. h. das intermediär entstehende XI wird in dem alkalischen Reaktionsmedium größtenteils durch *Hofmannschen* Abbau zersetzt.

#### 4. Spaltung der Ätherbrücke

#### *N,N-Dimethyl-4-(2-hydroxyphenyl)-4-(2-methylphenyl)-butylamin (XII)*

##### a) aus II mit Palladium—Wasserstoff

6,13 g (0,02 Mol) II-Hydrochlorid werden in 100 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 1 g 5proz. Palladium-Kohle 8 Stdn. bei Raumtemp. mit  $H_2$  geschüttelt.  $H_2$ -Aufnahme 500 ml. Nach dem Absaugen des Katalysators dampft man ein und erhält 6,2 g XII-Hydrochlorid vom Schmp. 192—193° (Ausb. 100%). 0,5 g XII-Hydrochlorid löst man durch Erwärmen in 80 ml 5proz. NaOH und 20 ml  $H_2O$ , kühlt und leitet  $CO_2$  ein. Man erhält 0,4 g XII vom Schmp. 114—115°. Beim Mischen mit VI erhält man eine Schmelzpunktdepression von 20°.

b) aus II mit  $\text{LiAlH}_4$  in Tetrahydrofuran (THF)

Zu 1,6 g  $\text{LiAlH}_4$  in 20 ml absol. THF tropft man eine Lösung von 6,7 g II in 20 ml THF und kocht dann 6 Stdn. unter Rückfluß. Man zersetzt mit NaCl-Lösung, äthert aus, trocknet die Ätherphase und fällt daraus das Hydrochlorid vom Schmp. 194—195° (aus Isopropylalkohol). Ausb. 3,65 g (50% d. Th.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO} \cdot \text{HCl}$  (319,9). Ber. C 71,34, H 8,18, Cl 11,09, N 4,38.

Gef. C 71,17, H 8,17, Cl 11,07, N 4,35.

$\lambda_{\text{max}}$ /275  $\text{m}\mu$  (3,48), 282  $\text{m}\mu$  (3,43)

c) aus III mit  $\text{LiAlH}_4$  in THF

Zu 1,6 g  $\text{LiAlH}_4$  in 20 ml absol. THF tropft man eine Lösung von 6,7 g (0,02 Mol) III in 20 ml THF und kocht 10 Stdn. unter Rückfluß. Man zersetzt mit NaCl-Lösung, säuert mit 2 *n* HCl an, extrahiert mit Äther, macht die wäßrige Phase alkalisch und nimmt die Base in Äther auf. Die Ätherlösung wird getrocknet, eingedampft und der Rückstand destilliert. Man erhält 3,8 g XII vom Sdp.<sub>0,03</sub> 150—165° (Ausb. 68%). Das aus Dioxan gefällte Hydrochlorid vom Schmp. 191—193° gibt mit den nach a) und b) hergestellten Präparaten keine Schmelzpunktsdepression; durch Mischen mit II-Hydrochlorid sinkt der Schmelzpunkt um ca. 40°.