

Synthese von 10-(*N'*-Methylpiperazino)-5*H*-pyrido[2,3-*c*]-2-benzazepin ("Azaperlapin")

Synthesis of 10-(*N'*-Methylpiperazino)-5*H*-pyrido[2,3-*c*]-2-benzazepine ("Azaperlapine")

Reinhard Troschütz* und Lothar Grün

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Schuhstraße 19, D-91052 Erlangen, Germany

Eingegangen am 4. August 1993

Im Rahmen von Studien zu Struktur-Wirkungsbeziehungen von ZNS-Wirkstoffen haben wir uns mit der Synthese von Azaloga des Hypnotikums Perlamin bzw. des Antidepressivums Fluperlapin (Schema) beschäftigt. Nach dem die Synthese eines Diazanalogs¹⁾ des Perlamins gelungen war, orientierten wir uns beim Versuch, "Azaperlapin" (**9b**) herzustellen, an den Industrieverfahren²⁾. Hierbei wird u.a. *o*-Aminodiphenylmethan (**1a**) mit Phosgen zum stabilen Isocyanat (**2a**) umgesetzt, das in siedendem *o*-Dichlorbenzol mit AlCl₃ zum Morphanthridin-6(5*H*)-on (**7a**) cyclisiert. Reaktion mit POCl₃ und nachfolgend mit *N*-Methylpiperazin (**5**) führt dann zum Perlamin.

In Anlehnung an dieses Verfahren haben wir 2-Amino-3-benzylpyridin³⁾ (**1b**) mit "Triphosgen" reagieren lassen und nach *sc* Reinigung einen fluoreszierenden Feststoff erhalten, der sich nicht als das gewünschte Isocyanatopyridin **2b** erwies: das CI-MS mit (*M*+1) bei *m/z* = 421 wies auf eine Dimerisierung des Isocyanatopyridins **2b** hin. Nach Art einer *Diels-Alder*-Reaktion fand Cycloaddition zu dem Pyrido[1,2-*a*][1,3,5]triazindion **3b** statt. Charakteristisch für die Triazindionstruktur ist u.a. das IR-Spektrum mit zwei Carbonylbanden bei 1650-1705 und 1730-1750 cm⁻¹ ⁴⁾. Das ¹H-NMR-Spektrum wies u.a. eine Verdopplung der Signale der Pyridinprotonen auf.

Eine Literaturrecherche zeigte, daß 2-Isocyanatopyridin extrem instabil ist und spontan die erwähnte [4+2]-Cycloaddition eingeht⁵⁾. Führt man die Herstellung jedoch in Gegenwart einer C-H-aciden Verbindung durch, so findet bevorzugt Carbamoylierung der C-H-aciden Komponente statt. Diese Reaktion wendet man z.B. bei einer Synthese des Arzneistoffs Piroxicam⁶⁾ an.

Auf einem zweiten Syntheseweg^{2c)} wird Perlamin durch Cyclisierung des Harnstoff-Derivates **6a** mittels POCl₃ hergestellt. Die gleiche Reaktion, Ringschluß eines geeigneten Harnstoff-Derivates, wird auch bei der Synthese des Loxapins⁷⁾ und Amoxapins⁸⁾ genutzt. In Analogie haben wir daher das Aminopyridin **1b** mit Chlorameisensäureethylester zur Reaktion gebracht und den Carbamidsäureester **4b** erhalten, der mit *N*-Methylpiperazin (**5**) zum Harnstoff-Derivat **6b** aminolysiert wurde. Die Umsetzung von **6b** mit POCl₃ oder POCl₃/P₂O₅ ohne Lösemittel oder in siedendem Xylol führte nicht zum gewünschten Azaperlapin (**9b**) sondern lediglich in geringer Ausb. zum substituierten Guanidin **8b**.

Bei Verwendung von Polyphosphorsäure (PPS) und POCl₃ als Cyclisierungsreagenz erhielten wir nach Aufar-

beitung und *sc* Trennung die beiden Pyrido[2,3-*c*]-2-benzazepine **7b** und **10b** sowie das Aminopyridin **1b**.

Die Zielverbindung Azaperlapin (**9b**) konnten wir nun direkt aus dem Imidoylechlorid **10b** durch Aminolyse mit *N*-Methylpiperazin (**5**) in siedendem Dioxan und indirekt durch Überführung des Lactams **7b** in **10b** durch Behandlung mit PCl₅ in siedendem Chloroform und nachfolgende Aminolyse mit *N*-Methylpiperazin (**5**) herstellen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Lit.¹⁾, PE = Petrolether (40-60°C).

5-Benzyl-2-(3-benzyl-2-pyridyl)-pyrido[1,2-*a*][1,3,5]triazin-1,3-dion (**3b**)

0.37 g (2 mmol) **1b** und 0.20 g (0.67 mmol) Bis-(trichlormethyl)-carbonat ("Triphosgen") werden in 10 ml Toluol nach Zusatz von 0.40 g (4 mmol) Triethylamin 2.5 h unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wird filtriert, i.Vak. eingedunstet und der ölige Rückstand *sc* an Kieselgel (CHCl₃/Aceton: 85+15) gereinigt. Nach Einengen erhält man einen fluoreszierenden öligen Rückstand, der nach Zusatz von Petrolether kristallisiert. Ausb. 0.16 g (38%) farbloses Pulver. - Schmp. 245-246°C (PE). - C₂₆H₂₀N₄O₂ (420.5) Ber. C 74.3 H 4.79 N 13.3 Gef. C 74.6 H 4.97 N 13.3. - IR (KBr): 2923, 2852 (CH₂), 1743, 1684 cm⁻¹ (2x C=O). - UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 347 (4.03), 266 (4.43), 259 (4.44); Säureshift 292 (4.30), 227 (4.56); Basenshift 271 nm (4.17). - ¹H-NMR (360 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.47 (dd, J₁ = 5.0 Hz, J₂ = 2.0 Hz; 1H, 8-H), 8.21 (dd, J₁ = 7.0 Hz, J₂ = 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.75 (dd, J₁ = 8.0, J₂ = 2.0 Hz; 1H, 6-H), 7.68 (dd, J₁ = 7.0 Hz, J₂ = 1.5 Hz; 1H, 4'-H), 7.49 (dd, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 5.0 Hz; 1H, 7-H), 7.39-7.03 (m; 10 H arom.), 6.93 (dd, J₁ = J₂ = 7.0 Hz; 1H, 5'-H), 4.12 (d, J = 15.0 Hz; 1H, Benzyl-H_α), 4.07 (d, J = 15.0 Hz; 1H, Benzyl-H_β), 3.95 (d, J = 15.5 Hz; 1H, Benzyl-H'_α), 3.87 (d, J = 15.5 Hz; 1H, Benzyl-H'_β). - CI-MS: *m/z* (rel. Int. %) = 421 (2%; [M+H]⁺), 211 (100%; [(M+H)-C₁₃H₁₀N₂O]⁺).

N-(3-Benzyl-2-pyridyl)carbamidsäureethylester (**4b**)

Zu einer im Eisbad gekühlten Lösung von 0.74 g (4 mmol) **1b** in 8 ml getrocknetem Pyridin tropft man unter Rühren 0.87 g (8 mmol) Chlorameisensäureethylester. Nach 15 min wird das Eisbad entfernt und das Gemisch 12 h bei 50°C im Ölbad weitergerührt. Den erkalteten Ansatz hydrolysiert man mit ca. 250 ml Wasser, rührt die Lösung 3 h bei Raumtemp. und filtriert den Niederschlag ab. Umkristallisation auf Ethanol. - Ausb. 0.51 g (50%) farblose, feine Nadeln. - Schmp. 106-107°C (EtOH). - C₁₅H₁₆N₂O₂ (256.3) Ber. C 70.2 H 6.29 N 10.9 Gef. C 70.1 H 6.31 N 10.7. - IR (KBr): 3170 (NH), 2981 (CH₂), 1729 cm⁻¹ (OCONH). - UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 270 (3.75); Säureshift 294 (4.09), 230 nm (4.22). - ¹H-NMR

(360 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.4 (s, br; 1H, NH, D₂O-Austausch), 8.25 (dd, J_1 = 5.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz; 1H, 6-H), 7.52 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 2.0 Hz; 1H, 4-H), 7.31-7.12 (m; 6H arom.), 4.07 (q, J = 7.0 Hz; 2H, OCH₂), 3.95 (s; 2H, Benzyl-H), 1.20 (t, J = 7.0 Hz; 3H, CH₃). - ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 155.5 (C=O), 151.0 (C-2), 146.5 (C-6), 139.4 (C-1'), 139.0 (C-4), 129.1 (C-2', C-6'), 128.7 (C-3', C-5'), 126.6 (C-4'), 121.2 (C-3), 105.7 (C-5), 61.5 (OCH₂), 37.3 (Benzyl-C), 14.5 (CH₃). - MS (70 eV): m/z (rel. Int. %) = 256 (100; M⁺).

1-(3-Benzyl-2-pyridylaminocarbonyl)-4-methyl-piperazin (**6b**)

1.02 g (4 mmol) **4b** und 0.45 g (4.5 mmol) *N*-Methylpiperazin (**5**) werden mit einer Spatelspitze Natriummethylat in 15 ml getrocknetem Toluol 4.5 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt die Lösung i. Vak. ein, reinigt das verbleibende Öl an Kieselgel (CHCl₃/MeOH: 9+1) und kristallisiert durch Zusatz von Petrolether. - Ausb. 0.73 g (59%) farbloses Kristallpulver. - Schmp. 140-141°C (PE). - C₁₈H₂₂N₄O (310.4) Ber. C 69.6 H 7.14 N 18.0 Gef. C 69.0 H 7.00 N 17.5. - IR (KBr): 3283 (NH), 2937, 2895, 2863 (CH₂, NCH₃), 1641 cm⁻¹ (NHCON). - UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 271 (3.85), 230 (sh; 4.05); Säureshift 296 (4.11), 233 nm (4.19). - ¹H-NMR (360 MHz, [D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.7 (s, br; 1H, NH, D₂O-Austausch), 8.20 (dd, J_1 = 5.0 Hz, J_2 = 1.8 Hz; 1H, 6'-H), 7.46 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.8 Hz; 1H, 4'-H), 7.30-7.08 (m; 6H arom.), 3.88 (s; 2H, Benzyl-H), 3.35 (t, J = 5.0 Hz; 4H, 2-H, 6-H), 2.25 (t, J = 5.0 Hz; 4H, 3-H, 5-H), 2.17 (s; 3H, NCH₃). - ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 154.8 (C=O), 151.0 (C-2'), 146.1 (C-6'), 139.4 (C-1''), 137.8 (C-4'), 129.0 (C-2'', C-6''), 128.6 (C-3'', C-5''), 126.4 (C-4''), 120.4 (C-3'), 109.1 (C-5'), 54.6 (C-3, C-5), 46.1 (NCH₃), 44.0 (C-2, C-6), 38.0 (Benzyl-C). - MS (70 eV): m/z (rel. Int. %) = 310 (11%; M⁺), 210 (100; [M-C₅H₁₂N₂]⁺).

1-[*N,N'*-Bis-(3-benzyl-2-pyridyl)-amidino]-4-methyl-piperazin (**8b**)

Variante A:

Man erhitzt 0.16 g (0.5 mmol) **6b** in 5 ml frisch destilliertem POCl₃ 40 h unter Rückfluß und engt die Lösung dann i. Vak. ein. Den harzigen Rückstand verrührt man mit Eiswasser, stellt mit konz. NH₃ einen pH-Wert von 9-10 ein und extrahiert 3x mit 25 ml Chloroform. Nach Trocknen der Chloroformphasen über Na₂SO₄ wird filtriert, i. Vak. eingengt und an Kieselgel (CHCl₃/MeOH: 75+25) gereinigt. Nach Einengen des Eluats bleibt das farblose Öl zurück, das durchkristallisiert.

Variante B:

Zu einer Lösung von 0.16 g (0.5 mmol) **6b** in 5 ml getrocknetem Xylol gibt man 0.23 g (1.5 mmol) POCl₃ sowie 0.21 g (1.5 mmol) P₂O₅ und erhitzt 5 h unter Rückfluß. Man dekantiert das Xylol und arbeitet den Rückstand wie bei Variante A beschrieben auf. - Ausb. Variante A: 11 mg (9%); Variante B: 20 mg (17%) farbloses Öl. - C₃₀H₃₂N₆ (476.6). - IR (CHCl₃): 2927, 2855, 2804 (CH₂, NCH₃), 1620, 1573 cm⁻¹ (C=N). - UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 317 (4.06), 265 (4.18); Säureshift 308 (3.96), 238 nm (4.18). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.98 (dd, J_1 = 4.9 Hz, J_2 = 2.0 Hz; 2H, 2x 6'-H), 7.60-7.10 (m; 12H arom.), 6.74 (dd, J_1 = 7.4 Hz, J_2 = 4.9 Hz; 2H, 2x 5'-H), 4.06 (s; 4H, 2x Benzyl-H), 3.49 (t, J = 5.0 Hz; 4H, 2-H, 6-H), 2.45 (t, J = 5.0 Hz; 4H, 3-H, 5-H), 2.32 (s; 3H, NCH₃). - MS (70 eV): m/z (rel. Int. %) = 476 (6; M⁺), 394 (100).

10-Chlor-5H-pyrido[2,3-c]-2-benzazepin (**10b**) und 5H-Pyrido[2,3-c]-2-benzazepin-10(11H)-on (**7b**)

0.31 g (1 mmol) **6b** werden in 6.0 g PPS und 6.5 g POCl₃ zunächst 3 h bei 145-150°C und dann 1 h bei 175-180°C im Ölbad erhitzt. Nach dem Erkalten rührt man den harzigen Rückstand mit ca. 150 ml Eiswasser, bis eine klare Lösung entsteht (ca. 30 min). Im Eisbad setzt man 20 proz.

NaOH bis pH 11-12 zu, extrahiert 3x mit 150 ml Ether und trocknet die Etherphasen über Na₂SO₄. Die filtrierte Etherphase wird i. Vak. eingengt und das verbleibende gelbe Öl an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester: 1+1) gereinigt. Man eluiert zunächst **10b**, anschließend **7b** und zuletzt **1b**. Alle Substanzen kristallisieren nach dem Einengen der Fraktionen auf Zusatz von Petrolether. - Ausb. **10b**: 28 mg (12%) gelbliches amorphes Pulver; **7b**: 52 mg (25%) farbloses amorphes Pulver; **1b**: 69 mg (37%) farbloses amorphes Pulver.

(**10b**): Schmp. 157-158°C (PE). - C₁₃H₉ClN₂ (228.7) Ber. C 69.3 H 4.97 N 12.2 Gef. C 69.6 H 4.62 N 11.8. - IR (KBr): 2921, 2850 (CH₂), 1619, 1567 cm⁻¹ (C=N, C=C). - UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 303 (sh; 3.44), 258 (3.60); Säureshift 320 (3.64), 273 nm (3.53). - ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.43 (dd, J_1 = 5.0 Hz, J_2 = 1.9 Hz; 1H, 2-H), 7.85 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.5 Hz; 1H, 9-H), 7.59 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.9 Hz; 1H, 4-H), 7.48 (ddd, J_1 = J_2 = 7.5 Hz, J_3 = 1.5 Hz; 1H, 7-H), 7.37 (ddd, J_1 = J_2 = 7.5 Hz; J_3 = 1.5 Hz; 1H, 8-H), 7.28 (dd, J_1 = 7.5 Hz; J_2 = 1.5 Hz; 1H, 6-H), 7.15 (dd, J_1 = 7.5 Hz; J_2 = 5.0 Hz; 1H, 3-H), 3.74 (s; 2H, 5-H). - MS (70 eV): m/z (rel. Int. %) = 230/228 (28/87; M⁺), 229 (14), 193 (100; [M-Cl]⁺).

(**7b**): Schmp. 204-205°C (PE). - C₁₃H₁₀N₂O (210.2) Ber. C 74.2 H 4.99 N 13.3 Gef. C 74.0 H 5.34 N 12.8. - IR (KBr): 3171, 3116 (NH), 2973, 2907 (CH₂), 1661 cm⁻¹ (Lactam). - UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 281 (3.73), 221 (sh; 3.89); Säureshift 284 (3.71), 219 nm (sh; 3.79). - ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.6 (s, br; 1H, NH, D₂O-Austausch), 8.28 (dd, J_1 = 5.0 Hz; J_2 = 1.9 Hz; 1H, 2-H), 7.97 (dd, J_1 = 7.5 Hz; J_2 = 1.5 Hz; 1H, 9-H), 7.60 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.9 Hz; 1H, 4-H), 7.48 (ddd, J_1 = J_2 = 7.5 Hz, J_3 = 1.5 Hz; 1H, 7-H), 7.36 (ddd, J_1 = J_2 = 7.5 Hz, J_3 = 1.5 Hz; 1H, 8-H), 7.27 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.5 Hz; 1H, 6-H), 7.06 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 5.0 Hz; 1H, 3-H), 3.94 (s; 2H, 5-H). - ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 167.5 (C-10), 150.3 (C-11a), 146.6 (C-2), 140.4 (C-5a), 136.9 (C-4), 132.3 (C-7, C-9a), 130.2 (C-9), 127.2 (C-6), 127.0 (C-8), 120.3 (C-4a), 112.2 (C-3), 36.4 (C-5). - MS (70 eV): m/z (rel. Int. %) = 210 (100; M⁺).

10-(*N'*-Methylpiperazino)-5H-pyrido[2,3-c]-2-benzazepin (**9b**)

Variante A:

23 mg (0.1 mmol) **10b** und 50 mg (0.5 mmol) *N*-Methylpiperazin (**5**) werden in 3 ml getrocknetem Dioxan 4 h zum Sieden erhitzt. Anschließend engt man die Lösung i. Vak. ein und reinigt den Rückstand an Kieselgel (CHCl₃/MeOH: 8+2). Nach dem Eingengen kristallisiert **9b** nach Zusatz von Petrolether.

Variante B:

42 mg (0.2 mmol) **7b** und 62 mg (0.3 mmol) PCl₅ werden in 3 ml getrocknetem Chloroform 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingengt und der gelbe, kristalline Rückstand über Nacht bei 60°C i. Vak. getrocknet. Man fügt 4 ml getrocknetes Dioxan und 250 mg (2.5 mmol) *N*-Methylpiperazin (**5**) zu und erhitzt 4 h unter Rückfluß. Aufarbeitung wie bei Variante A. - Ausb. Variante A: 22 mg (75%); Variante B: 50 mg (85%) farbloses Kristallpulver. - Schmp. 203-204°C (PE). - C₁₈H₂₀N₄ (292.4) Ber. C 73.9 H 6.89 N 19.1 Gef. C 73.5 H 7.00 N 18.4. - IR (KBr): 2965, 2929, 2844, 2791 (CH₂, NCH₃), 1606, 1591, 1579, 1564, 1555 cm⁻¹ (Amidin, C=C). - UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ (lg ϵ) = 312 (4.26), 252 (4.01), 230 (4.23); Säureshift 338 (4.47), 267 (4.02), 234 nm (4.11). - ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.25 (dd, J_1 = 5.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz; 1H, 2-H), 7.42 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 2.0 Hz; 1H, 4-H), 7.38-7.24 (m; 4H arom.), 6.85 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 5.0 Hz; 1H, 3-H), 3.76-3.65 (m; 4H, 2'-H, 6'-H), 3.64 (d, J = 13.0 Hz; 1H, 5 α -H), 3.52 (d, J = 13.0 Hz; 1H, 5 β -H), 2.63-2.40 (m; 4H, 3'-H, 5'-H), 2.35 (s; 3H, NCH₃). - ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 161.2 (C-10), 158.2 (C-11a), 147.5 (C-2), 142.1 (C-5a), 135.0 (C-4), 131.0 (C-9a), 128.5 (C-7), 127.4 (C-6, C-9), 126.6 (C-8, C-4a), 118.4 (C-3), 55.1 (C-3', C-4'), 46.1 (C-2', C-6', NCH₃), 38.4 (C-5). - MS (70 eV): m/z (rel. Int. %) = 292 (7; M⁺), 83 (100).

Literatur

- 1 R. Troschütz, L. Grün, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, im Druck [Ph 111].
- 2 a) F. Hunziker, F. Künzle, J. Schmutz, *Helv. Chim. Acta* **1966**, 49, 1433-1439.
b) Wander A.G., Brit. Pat. 1,006,156 (29. Sept. 1965); *Chem. Abstr.* **1966**, 64, 2074e.
c) J. Schmutz, F. Künzle, F. Hunziker, A. Bürki, *Helv. Chim. Acta* **1965**, 48, 336-347.
- 3 R. Troschütz, L. Grün, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, im Druck [Ph160].
- 4 U.v. Gizycki, G. Oertel, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 363.
- 5 a) T. Kato, S. Masuda, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 1542-1546.
b) M. Sato, H. Ogasawara, T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 2602-2608.
c) U.v. Gizycki, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 406-407.
- 6 Induspol S.A. (Erf. J.F. Constansa, A.C. Pinol), Span. Pat. 534,782 (16. Jan. 1986); *Chem. Abstr.* **1987**, 106, 18584k.
- 7 American Cyanamid A.G. (Erf. C.F. Howell, H.R. Allis, N. Quinones), U.S. Pat. 3,412,193 (19. Nov. 1968); *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 47509h.
- 8 American Cyanamid A.G. (Erf. J.A. Coppola), U.S. Pat. 3,663,696 (16. Mai. 1972); *Chem. Abstr.* **1972**, 77, 52321q.

[KPh605]