

Kurzmitteilung

Eine neue Synthese von Nortriptylin

Lactones, XVII: A new Synthesis of Nortriptylin

Jochen Lehmann¹⁾ und Petra Voß

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Bundesstr. 45, D-2000 Hamburg 13

Eingegangen am 15. Juli 1987

Nortriptylin (5) – ein Metabolit des Amitriptylins – ist als Antidepressivum im Handel. Synthetisch zugänglich ist es im wesentlichen durch Demethylierung von Amitriptylin und Umsetzungen von Dibenzosuberone mit verschiedenen Propargyl-Derivaten oder Cyclopropylmagnesiumbromid, denen sich Folgereaktionen anschließen²⁻⁴⁾.

Wir möchten hier eine einfache Nortriptylin-Synthese vorstellen. Sie geht aus vom Lacton **1** und führt ohne Reinisolierung der Zwischenstufen **2** und **3** in 71proz. Ausbeute zu **5**. Über die Darstellung von **1** durch Überführen von Dibenzosuberone in die analoge Methylenverbindung (73 %)⁵⁾ und radikalische Addition von Acetat (24 %) berichteten wir bereits⁶⁾. Nach neueren Erfahrungen gelingt der zweite Reaktionsschritt besser, wenn das zur Radikalbildung erforderliche Mn^{3+} nicht in situ erzeugt, sondern Mangan(III)-acetat-Dihydrat⁷⁾ eingesetzt wird (58 %). Bezogen auf käufliches Dibenzosuberone beträgt die Gesamtausbeute an Nortriptylin dann 30 %.

Will man **1** zu **2** durch Behandlung mit ethanol. Methylamin-Lösung im Autoklaven bei 160° öffnen, so enthält das resultierende Produktgemisch erhebliche Mengen an **1**. Nach unseren Beobachtungen ist dies nicht eine Folge unvollständiger Umsetzung, sondern einer Rückreaktion von **2** zu **1** bei höheren Temperaturen. Die quantitative Bildung von **2** gelingt bei Raumtemp. und kann durch spektroskopische Untersuchung des Eindampfdruckes nachgewiesen werden. Das IR-Spektrum zeigt Banden bei 1646 (Amid) und 3400 cm^{-1} (OH), die C=O-Valenzbande des γ -Lactons fehlt, und im ¹H-NMR-Spektrum (DMSO-*d*⁶) treten Signale für die CH_3 - (d, 2.47 ppm) und die OH-Gruppe (s, verbr., 6.1 ppm) auf. Auffällig in den ¹H-NMR-Spektren der hydroxylierten

Verbindungen **2**, **3** ist ferner die Tieffeldverschiebung von zwei der Aromatenprotonen (m, 7.7–8.1 ppm) gegenüber den anderen (mc, 7.1 ppm).

Nicht sinnvoll ist es, **5** über **4** erreichen zu wollen. Dehydratisierungsversuche mit **2** durch azeotrope Destillation führen zu Gemischen aus **1** und **4** im Verhältnis ca. 2:1, d. h. die Aminabspaltung unter Lactonisierung ist gegenüber der Dehydratisierung bevorzugt. – Deshalb reduziert man den Eindampfdruck nach der Aminolyse zunächst mit $LiAlH_4$ zu **3**. Das Fehlen einer C=O-Valenzbande im IR- und eines Vinylprotonensignals im ¹H-NMR-Spektrum des Reduktionsproduktes zeigt, daß die Reduktion vollständig verläuft und dabei noch keine Wasserabspaltung eintritt.

Eine erhebliche Ausbeutesteigerung bei der $LiAlH_4$ -Reduktion von **2** zu **3** wird erzielt, wenn – wie kürzlich von *Powell, James* und *Smith*⁸⁾ vorgeschlagen – der Reaktionsansatz mit Triethanol/Wasser hydrolysiert wird. Bidentate Liganden des Typs **3** neigen dazu, durch Aluminiumkationen gebunden zu werden und so der Isolierung zu entgehen. Durch den „stärkeren“ Liganden Triethanolamin wird **3** freigesetzt. Vergleichende Versuche mit und ohne Triethanolzusatz bestätigen diese Vorstellung.

Nach Dehydratisierung von **3** kann Nortriptylin als handelsübliches Hydrochlorid mit HCl-Gas gefällt werden.

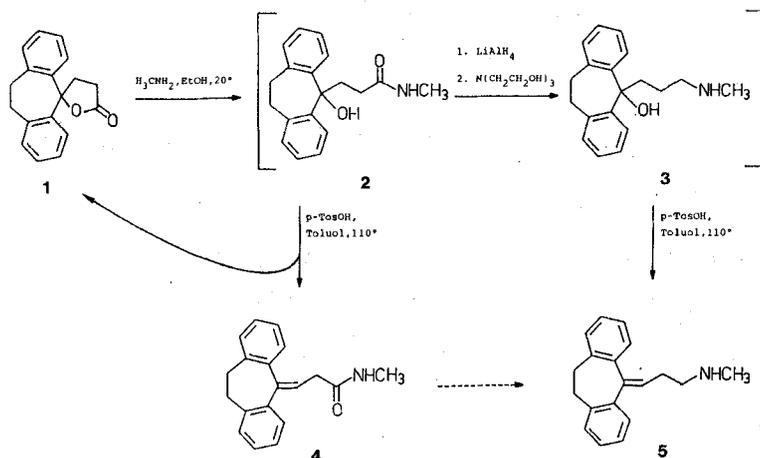
Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Förderung.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.¹⁾

3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzol[a,d]cyclohepten-5-yliden)-N-methyl-1-propanamin-Hydrochlorid (5-, Nortriptylin-Hydrochlorid)

3.98 g (0.015 mol) **1** werden in 100 ml 33proz. ethanol. Methylamin-Lösung 3 d bei Raumtemp. gerührt. Anschließend entfernt man bei 40° i. Vak. alle flüchtigen Bestandteile, nimmt das verbleibende Öl [**2**] in 100 ml trockenem THF auf und tropft unter Rühren diese Lösung zu 1.25 g (0.033 mol) $LiAlH_4$ in 100 ml trockenem Ether. Man erhitzt 3 h zum Sieden, gibt weitere 1.25 g $LiAlH_4$ hinzu, erhitzt erneut 1 h zum Sieden und rührt dann 15 h bei Raumtemp. Zur Hydrolyse versetzt man mit 10.7 g (0.072 mol) Triethanolamin, rührt 2 h, gibt 2.4 ml Wasser hinzu und rührt



über Nacht. Der grauweiße Feststoff wird abfiltriert, mit 150 ml Ether gründlich digeriert und wieder abfiltriert. Man wiederholt diesen Vorgang 5×, vereinigt dann alle Filtrate, dampft i. Vak. ein [3], nimmt in 200 ml Toluol auf und erhitzt nach Zugabe einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure 15 h am Wasserabscheider. Man dampft i. Vak. ein, nimmt in 200 ml Ether auf, wäscht mit 1 × 50 ml 10proz. NaHCO₃-Lösung und 3 × 50 ml Wasser, trocknet über Na₂SO₄, filtriert und fällt durch Einleiten von trockenem HCl-Gas das Hydrochlorid. Gelegentlich ölig anfallendes 5-HCl kristallisiert bei längerem Stehen oder Anreiben mit Aceton. Aus Ethanol/Ether 3.2 g = 71 % d. Th. leicht gefärbte Kristalle, Schmp. 213–215 °C (Lit.⁴⁾ 213–215 °C). – IR (KBr): 2950, 2460, 1590, 1490 cm⁻¹. – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2.47 (s, verbr., 3H, N⁺CH₃), 2.6–3.6 (m, 8H, 4 × CH₂), 5.83 (t, 1H, =CH), 6.9–7.5 (m, 8H, arom.), 9.2 (s, verbr., N⁺H₂). Die elementaranalytischen Werte liegen meist schon vor der Umkristallisation innerhalb der geforderten Grenzen.

Literatur

- 1 16. Mitt.: J. Lehmann und U. Pohl, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 1202 (1987).
- 2 J. L. Hale in *Analytical Profiles of Drug Substances*, Vol. 1, K. Florey, Ed. 1972, Academic Press, New York, S. 233–247.
- 3 A. Kleemann und J. Engel, *Pharmazeutische Wirkstoffe*, 2. Aufl., S. 651, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982.
- 4 R. D. Hoffommer, D. Traub und N. L. Wendler, *J. Org. Chem.* **27**, 4134 (1962).
- 5 W. Treibs und H. J. Klinkhammer, *Chem. Ber.* **83**, 367 (1950); G. Gajewski, *Dissertation Bonn* 1980.
- 6 J. Lehmann und G. Gajewski, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **318**, 754 (1985).
- 7 E. I. Heiba, R. M. Dessau und P. G. Rodewald, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7977 (1974).
- 8 J. Powell, N. James und S. J. Smith, *Synthesis* **1986**, 338.

[KPh 453]

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1988 – Printed in the Federal Republic of Germany

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. W. Wiegrebe, Pharmazeutisches Institut der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, Postfach 397, D-8400 Regensburg. – Anzeigenleitung: R. J. Roth, D-6940 Weinheim – VCH Verlagsgesellschaft mbH (Geschäftsführer: Prof. Dr. Helmut Grünwald und Hans Dirk Köhler), Postfach 1260/1280, D-6940 Weinheim – Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. – All rights reserved (including those of translation into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form – photoprint, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without the permission in writing of the publishers. – Von einzelnen Beiträgen oder Teilen von ihnen dürfen nur einzelne Vervielfältigungsstücke für den persönlichen und sonstigen eigenen Gebrauch hergestellt werden. Die Wei-

tergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. – Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u. dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Es handelt sich häufig um gesetzlich eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie in dieser Zeitschrift nicht als solche gekennzeichnet sind. – Satz: Rheinische Druckwerkstätte, Alzey. – Unverlangt zur Rezension eingehende Bücher werden nicht zurückgesandt.

Valid for users in the USA: The appearance of the code at the bottom of the first page of an article in this journal (serial) indicates the copyright owner's consent that copies of the article may be made for personal or internal use, or for the personal or internal use of specific clients. This consent is given on the condition, however, that copier pay the stated percopy fee through the Copyright Clearance Center, Inc., for copying beyond that permitted by Sections 107 or 108 of the U.S. Copyright Law. This consent does not extend to other kinds of copying, such as copying for general distribution, for advertising or promotional purposes, for creating new collective work, or for resale. For copying from back volumes of this journal see »Permissions to Photo-Copy: Publisher's Fee List« of the CCC.