

Über die Darstellung von 11-[3-Dimethylamino-propyl]-2,3,4-trimethoxy-11*H*-dibenz[*c,f*][1,2,5]triazepin*

Von

E. Kirchner** und H. Bretschneider

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 23. September 1970)

3,4,5-Trimethoxyanilin wird mit 2-Fluornitrobenzol zu 3,4,5-Trimethoxy-2'-nitrodiphenylamin umgesetzt, das sich mit $\text{NaNH}_2/3$ -Chlor-N,N-dimethylpropylamin am N alkylieren läßt. Katalytische Reduktion der Nitrogruppe gibt das entsprechende Amin, das diazotiert wird und in acetatgepufferter Lösung sich unter intramolekularer Kupplung zum Triazepin cyclisiert.

*The Preparation of 11-[3-dimethylaminopropyl]-2,3,4-trimethoxy-11*H*-dibenz[*c,f*][1,2,5]triazepine*

3,4,5-Trimethoxyaniline is treated with 2-fluoronitrobenzene to yield 3,4,5-trimethoxy-2'-nitrodiphenylamine, which can be N-alkylated with $\text{NaNH}_2/3$ -chloro-N,N-dimethyl-propylamine. Catalytic reduction of the nitro group gives the corresponding amine, which is diazotized and cyclized to the triazepin by intramolecular coupling in acetate buffer.

Tricyclische Ringsysteme mit einem zentralen siebengliedrigen Ring, deren Moleküle stark gewinkelt gebaut sind, besitzen vorwiegend anti-depressive Eigenschaften¹. Das gesuchte 11-[3-Dimethylaminopropyl]-2,3,4-trimethoxy-11*H*-dibenz[*c,f*][1,2,5]triazepin hat mit bisher pharmakologisch untersuchten und als wirksam gefundenen Psychotherapeutika folgende Strukturmerkmale gemeinsam:

1. Ein tricyclisches Ringsystem mit einem zentralen Siebenring wie z. B. im Imipramin (Trofanil®),
2. die basische Seitenkette wie im Imipramin und im Chlorpromazin (Megaphen®),

* Herrn Dr. Otto Isler in Verehrung zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Derzeitige Anschrift: F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002, Basel.

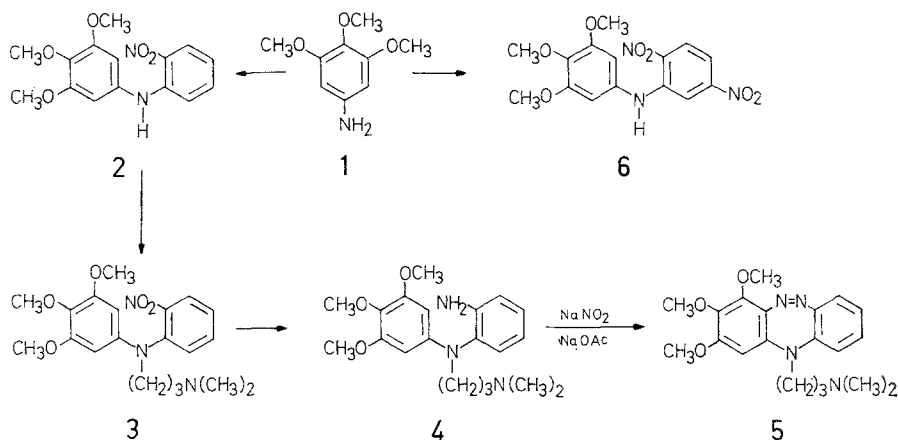
¹ G. Stille, H. Lauener, E. Eichenberger, F. Hunziker und J. Schmutz, Arzneimittelforsch. 1965, 841.

3. drei vicinale Methoxygruppen wie im Reserpin und Mezcalin.

Grundon und Mitarb.² gelang 1963 zum ersten Male die Darstellung des Stammkörpers, Dibenztriazepin, durch Reduktion von 2,2'-Dinitrodiphenylamin mit Zink/NaOH. *Allinger* und *Youngdale*³ erhielten bei der Reduktion von 2,2'-Dinitrodiphenylamin mit *LAH* ein rotes Öl, das höchstwahrscheinlich Dibenztriazepin darstellte, aber nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Hingegen konnten die beiden letztgenannten Autoren 11-Methyldibenztriazepin durch Reduktion von N-Methyl-2,2'-dinitrodiphenylamin mit *LAH* darstellen.

Da die Ausbeuten bei obengenannten Vorarbeiten sehr schlecht waren und die für die gesuchte Verbindung erforderliche Dinitroverbindung schwer zugänglich sein dürfte, wurde eine andere Synthesroute ausgearbeitet, die für den Ringschluß die Diazotierung einer zum Diphenylaminstickstoff orthoständigen Aminogruppe und anschließende intramolekulare Azokupplung in einen aktivierten Benzolkern vorsieht.

Von der später erfolgten Darstellung ähnlicher Dibenztriazepine auf einem anderen Weg (Dialkylaminoalkylierung der Stammverbindung) berichtet eine französische Patentanmeldung⁴.



3,4,5-Trimethoxyanilin (**1**) ließ sich mit 2-Chlornitrobenzol nur unbefriedigend zu 3,4,5-Trimethoxy-2'-nitrodiphenylamin (**2**) umsetzen, wohl aber gut mit 2,4-Dinitrofluorbenzol zu Verbindung **6**. Bei Verwendung des reaktiveren 2-Fluornitrobenzols an Stelle von 2-Chlor-

² M. F. Grundon, B. T. Johnston und A. S. Wasfi, J. Chem. Soc. **1963**, 1436.

³ N. L. Allinger und G. A. Youngdale, J. Amer. Chem. Soc. **84**, 1020 (1962).

⁴ Franz. Pat. 1 511 147 vom 26. Januar 1968.

nitrobenzol gelang auch die Umsetzung mit 3,4,5-Trimethoxyanilin in befriedigender Ausbeute.

Die Alkylierung von 3,4,5-Trimethoxy-2'-nitrodiphenylamin (2) wurde in der gleichen Weise ausgeführt, die schon in der Phenothiazinreihe mit Erfolg angewendet wurde⁵. Mit NaNH_2 in absol. Toluol bildete sich das Natriumsalz des Diphenylamins, das mit 3-Dimethylaminopropylchlorid zu N-(3-Dimethylamino-propyl)-3,4,5-trimethoxy-2'-nitrodiphenylamin (3) umgesetzt wurde.

Die katalytische Reduktion der Nitrogruppe in Verbindung 3 stieß zunächst auf Schwierigkeiten. Als Verbindung 3 in alkohol. Lösung mit einem (nicht gemessenen) Überschuß alkohol. Salzsäure in Gegenwart von Pd/C hydriert wurde, nahm die Verbindung zwar die ber. Menge Wasserstoff innerhalb einer Stunde auf, die fast farblose Lösung färbte sich aber bei Luftzutritt sofort violett und weder das Hydrochlorid noch die Base selbst konnten kristallin erhalten werden. Auch die Verwendung der genau berechneten Menge alkohol. HCl führte nicht zum Erfolg.

Der Versuch, durch reduktive Acetylierung die primäre Aminogruppe abzufangen, scheiterte gleichfalls (vgl. *Anderson*⁶). Die durch Abkühlung in den Kolben eingesaugte Luft rief Rotfärbung hervor, die bei weiterem Aufkochen verschwand und nach dem Abkühlen erneut auftrat.

Ein Grund für dieses Verhalten kann nicht exakt angegeben werden, möglicherweise cyclisiert sich das intermediär anzunehmende N-Alkyl-3,4,5-trimethoxy-2'-hydroxylaminodiphenylamin in saurem Medium unter Wasserabspaltung zu einem Phenodiazin, das dann weiterer Oxydation unterliegt.

Wider Erwarten ging die katalytische Reduktion in Gegenwart von Triäthylamin glatt vor sich. Nach einer Stunde war die Wasserstoffaufnahme beendet und N-(3-Dimethylaminopropyl)-3,4,5-trimethoxy-2'-aminodiphenylamin (4) wurde in guter Ausbeute erhalten. Verbindung 4 wurde in salzsaurer Lösung diazotiert und zur Kupplung auf festes Natriumacetat gegossen. Nach dem Alkalisieren fiel 11-[3-(Dimethylaminopropyl)]-2,3,4-trimethoxy-11*H*-dibenz[*c,f*][1,2,5]triazepin (5) in guter Ausbeute kristallin an.

Den Firmen F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel und Wien, sei für die Analysen und die Förderung dieser Arbeit gedankt.

⁵ P. Charpentier, P. Gallot, R. Jacob, J. Gaudechon und P. Buisson, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **235**, 59 (1952).

⁶ A. G. Anderson jr., J. A. Nelson und J. J. Tazuma, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4980 (1953).

Experimenteller Teil

3,4,5-Trimethoxyanilin (1)

27,3 g 3,4,5-Trimethoxynitrobenzol⁷ wurden in 1000 ml Alkohol und 50 ml alkohol. HCl (0° gesätt.) suspendiert, mit 2,7 g 5proz. Pd/C versetzt und bei Normaldruck hydriert (1 Stde.). Vom Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, unter Eiskühlung mit K₂CO₃ gesättigt und das abgeschiedene 3,4,5-Trimethoxyanilin mit CHCl₃ extrahiert. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde im Vak. eingedampft.

Das bräunlich anfallende 3,4,5-Trimethoxyanilin (Ausb. quantitativ) schmolz bei 109° (Lit. 112—113°) und war für die Weiterverwendung rein genug.

Verbindung 2

1. Mit 2-Chlornitrobenzol

Eine fein pulveris. Mischung von 0,8 g (5,5 mMol) 2-Chlornitrobenzol, 1 g (5,5 mMol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 1 g K₂CO₃ wurden im Ölbad 2½ Stdn. auf 190° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Rückstand mit Äther erschöpfend extrahiert, die äther. Lösung getrocknet, eingedampft und der kristalline Rückstand aus Methanol umkristallisiert; 166 mg (10% d. Th.) leuchtend rote Kristalle, Schmp. 137—141°.

C₁₅H₁₆N₂O₅. Ber. C 59,20, H 5,31, N 9,21.
Gef. C 58,75, H 5,36, N 9,06.

2. Mit 2-Fluornitrobenzol⁸

13,5 g (74 mMol) 3,4,5-Trimethoxyanilin (1) wurden mit 15 g wasserfr. K₂CO₃ fein verrieben und mit 15 g (105 mMol) 2-Fluornitrobenzol 2 Stdn. unter Rühren im Ölbad auf 180° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in etwa 500 ml Wasser und etwa 500 ml Essigester aufgenommen, die wäßr. Phase mit Essigester erschöpfend extrahiert, die Essigesterextrakte von nicht umgesetztem 3,4,5-Trimethoxyanilin durch Schütteln mit *n*-HCl befreit und mit NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wurde im Vak. eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in 600 ml Methanol aufgeköcht und anschließend auf 0° gekühlt. Erhalten wurden 14,5 g (63% d. Th.). Kühlen unter 0° oder Eindampfen der nach Filtration erhaltenen Mutterlauge führte nur zu Harzabscheidung.

Verbindung 3

2 g (52 mMol) NaNH₂ wurden unter absol. Toluol fein pulverisiert und mit absol. Toluol in einen Rundkolben übergeführt (Gesamtvol. etwa 150 bis 200 ml). Nach Zugabe von 15,7 g (52 mMol) 2 wurde 24 Stdn. auf dem Ölbad unter Rückfluß erhitzt.

16,4 g (104 mMol) 3-Chlor-N,N-dimethylpropylamin-hydrochlorid wurden in wenig kaltem Wasser gelöst, mit K₂CO₃ unter Eiskühlung versetzt und die freie Base mit 5mal 20 ml Toluol extrahiert. Die toluol. Lösung wurde

⁷ G. K. Hughes, K. G. Neill und E. Ritchie, Austral. J. Sci. Res. 3 A, 497 (1950); Chem. Abstr. 46, 4544a (1952).

⁸ Fluka AG, Buchs (SG), Schweiz.

durch ein Faltenfilter gegossen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und erneut filtriert.

Die so zubereitete Lösung von 3-Chlor-N,N-dimethylpropylamin in Toluol wurde zur Suspension des Natriumsalzes gefügt und 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom NaCl filtriert und die toluol. Lösung nach Zugabe von Äther (wegen der besseren Trennbarkeit) mit je 200 ml *n*-HCl solange extrahiert, bis die saure Lösung fast farblos war. Nach dem Trocknen der organ. Phase über Na_2SO_4 und Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. wurden 4 g (25% d. Th.) nicht umgesetzte Verbindung **2** zurückgewonnen.

Die vereinten salzsauren Extrakte wurden unter Eiskühlung mit K_2CO_3 gesättigt und mit Essigester erschöpfend extrahiert. Nach dem Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand mit Petroläther (*PÄ*, Sdp. 60–80°) ausgekocht und die heiße Lösung von den am Kolbenboden festhaftenden Produkten dekantiert. Beim Abkühlen schied sich **3** in kupferfarbenen Nadeln sehr rein ab. Erhalten 11,1 g (73% d. Th.), Schmp. 71–73° (aus *PÄ* 60–80°).

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$. Ber. C 61,67, N 6,99, N 10,79.

Gef. C 61,50, N 6,84, N 10,84.

Katalyt. Hydrierung von 3

1 g **3** wurde in 5 ml Alkohol suspendiert, mit 0,1 g 5proz. Pd/C und 1 ml alkohol. HCl (bei 0° gesätt.) versetzt und bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Nach 1 Stde. war die für **3** Doppelbindungen berechnete Menge H_2 aufgenommen. Die farblose Lösung färbte sich bei Luftzutritt sofort violett. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde im Vak. eingedampft; das zurückbleibende Hydrochlorid kristallisierte nicht; auch die freie Base konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Versuchte reduktive Acetylierung von 3

300 mg **3** wurden mit 1,25 g Zinkstaub 0,5 g Natriumacetat, 12,5 ml Ac_2O und 12,5 ml Eisessig versetzt und das Reaktionsgemisch anschließend 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt.

Beim Abkühlen färbte sich die farblose Lösung durch Luftzutritt rot; beim Aufkochen verschwand die Farbe wieder, um beim Abkühlen erneut aufzutreten. Vom überschüss. Zinkstaub wurde abfiltriert und die Lösung im Vak. zur Trockene eingedampft. Zurück blieb ein rostbraunes Harz, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Verbindung 4

3,89 g (10 mMol) **3** wurden in 80 ml Alkohol gelöst, mit 0,4 g 5proz. Pd/C und 4 ml absol. Triäthylamin versetzt und bei Zimmertemp. unter Normaldruck hydriert, wobei die ber. Menge H_2 nach 1 Stde., zuletzt etwas schlep-pend, aufgenommen war. Es muß aber solange hydriert werden, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird.

Vom Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 40 ml heißem Cyclohexan gelöst, mit 1 g Al_2O_3 verrührt und die filtrierte Lösung erneut im Vak. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 8 ml Cyclohexan in der Hitze gelöst und mit etwa 60 ml *PÄ* (60–80°) bis zur Trübung versetzt.

Nach mehrstdg. Stehen bei Raumtemp. wurden 2,6 g schwach gefärbte Kristalle erhalten. Durch Einengen der Mutterlauge erhielt man weitere 0,3 g; Gesamtausbe. 81% d. Th. Durch erneutes Umfällen aus Cyclohexan/PÄ stieg der Schmp. auf 73—74°.

$C_{20}H_{29}N_3O_3$. Ber. C 66,82, H 8,13, N 11,69.
Gef. C 66,95, H 8,21, N 11,59.

Verbindung 5

2,4 g (6,6 mMol) **5** wurden in 4,3 ml konz. HCl und 50 ml Wasser gelöst und bei 0° mit einer Lösung von 0,483 g (7 mMol) $NaNO_2$ in 3,3 ml Wasser tropfenweise diazotiert, so daß die Temp. + 5° nicht überstieg; dabei färbte sich die Lösung blutrot.

Nach 10 Min. Stehenlassen bei 0° wurde die Diazoniumsalz-Lösung unter heftigem Rühren auf 11,7 g $NaOAc \cdot 3 H_2O$ gegossen und 5 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Die rote Lösung wurde mit festem K_2CO_3 versetzt, wobei sich das Triazepin (**5**) ölig abschied. Nach Zugabe von etwas Äther kristallisierte **5**; nach dem Trocknen wurde aus Cyclohexan umkristallisiert, wobei 2 g (80% d. Th.) goldorange Blättchen, Schmp. 117—120°, erhalten wurden. UV λ_{max}^{EtOH} 265 nm ($\epsilon = 16\,700$), 325 nm ($\epsilon = 5680$).

$C_{20}H_{26}N_4O_3$. Ber. C 64,83, H 7,07, N 15,12, CH_3O 25,07.
Gef. C 65,00, H 7,13, N 15,00, CH_3O 24,74.

5 ist leicht löslich in Aceton und $CHCl_3$, löslich in Alkohol, schwer löslich in Wasser, Cyclohexan und Äther. **5** ist in schwachen Säuren (Essigsäure, Oxalsäure, Salicylsäure, Weinsäure) mit oranger Farbe löslich, z. B. 50 mg **5** und 20 mg Weinsäure (Molverhältnis 1:1) in 0,5 ml Wasser. Ein kristallines Salicylat, Tartrat oder Hydrochlorid konnte aber nicht erhalten werden. Nach Zusatz von mehr als der ber. Menge HCl trat Farbumschlag (von orangerot nach gelbgrün, bei sehr großem Überschuß nach schwarzgrün) auf; beim Versetzen mit Alkali konnte die Base unverändert wiedergewonnen werden.

Verbindung 6

1,87 g (10 mMol) 3,4,5-Trimethoxyanilin und 1 g wasserfr. K_2CO_3 wurden fein verrieben, mit 1,86 g (10 mMol) 2,4-Dinitrofluorbenzol und 20 ml Alkohol versetzt und am Wasserbad 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wurde auf 200 ml Wasser gegossen, die orangeroten Kristalle abfiltriert, zuerst mit *n*-HCl, dann mit 10proz. Na_2CO_3 -Lösung und zuletzt mit Wasser gewaschen; Rohausbeute 3,2 g (93% d. Th.).

Zur Analyse wurde **6** aus sehr viel Alkohol umkristallisiert; Schmp. 200—203°.

$C_{15}H_{15}N_3O_7$. Ber. C 51,57, H 4,33, N 12,03.
Gef. C 51,88, H 4,38, N 11,94.