

59. Über Derivate des Iminodibenzyls

von W. Schindler und F. Häfliger.

(9. I. 54.)

Das Iminodibenzyl (10,11-Dihydro-5-dibenzo-[b, f]-azepin)¹⁾ (I) wurde erstmals von *Thiele & Holzinger*²⁾ beschrieben. Obwohl seit seiner Entdeckung über 50 Jahre verflossen sind, sind aus der Literatur bisher keine Derivate dieses heterocyclischen Ringsystems bekannt geworden. Wir interessierten uns für das Iminodibenzyl, da es dem Phenothiazin (II) strukturanalog ist. Von letzterem wurden in der neueren Zeit zahlreiche Derivate mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften³⁾ bekannt; einige davon kamen als pharmazeutische Präparate in den Handel (Phenergan, Diparcol, Parsidol u. a.).

Das Iminodibenzyl lässt sich wie Phenothiazin mit Natrium- oder Lithiumamid zu den Alkaliverbindungen umsetzen, und diese reagieren leicht mit Aminoalkylhalogeniden. Eine Zusammenstellung der so hergestellten basisch alkylierten Iminodibenzylverbindungen der allgemeinen Formel III⁴⁾ findet sich in Tabelle 1.

Durch Umsetzung von Iminodibenzyl-natrium mit Epichlorhydrin wurde das N-(2',3'-Epoxy-propyl)-iminodibenzyl (IV) erhalten. Seine Reaktion mit primären oder sekundären Aminen führt zu den 3'-Aminoderivaten des N-(2'-Oxypropyl)-iminodibenzyls der allgemeinen Formel V⁵⁾, die in der Tab. 2 zusammengestellt sind.

Iminodibenzyl-natrium wurde weiterhin mit Halogenacylhalogeniden unter Bildung der Körper der allgemeinen Formel VI⁶⁾ umgesetzt; aus diesen wurden mit Aminen die Aminoacylderivate des Iminodibenzyls der allgemeinen Formel VII dargestellt. Eine Zusammenstellung dieser Körperklasse findet sich in Tab. 3.

Die basisch alkylierten Iminodibenzylderivate III stellen viskose Öle dar, die sich im Hochvakuum leicht destillieren lassen. Sie bilden mit anorganischen oder organischen Säuren zum Teil gut kristallisierende Salze. Diese tertiären Amine werden von naszierendem Wasserstoff oder durch katalytische Hydrierung in Iminodibenzyl und Amin gespalten. In ähnlicher Weise werden sie durch Erwärmen mit überschüssiger Mineralsäure zu Iminodibenzyl und dem entsprechenden Aminoalkohol hydrolysiert.

¹⁾ Bezeichnung nach Ringindex *Patterson & Capell*, Nr. 2084.

²⁾ A. **305**, 96 (1899).

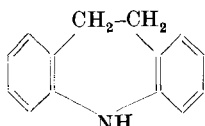
³⁾ Vgl. z.B. *B. Idson*, Chem. Reviews **47**, 307 (1950).

⁴⁾ Vgl. A.P. 2.554.736 vom 29. 5. 51.

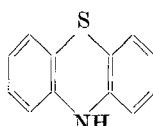
⁵⁾ S.P.-Anmeldung vom 25. 1. 52.

⁶⁾ DRP.-Anmeldung vom 10. 7. 52.

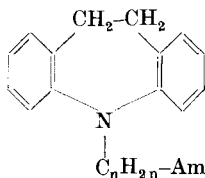
Die Stoffe 17–21 (Tab. 1) wurden durch Kondensation der 3-Dialkylamino-2,2-dimethylpropylchloride mit Iminodibenzyl und NaNH_2 erhalten. Die 3-Dialkylamino-2,2-dimethyl-propylaldehyde wurden durch *Mannich*-Kondensation des Isobutyraldehyds in guter Ausbeute



I



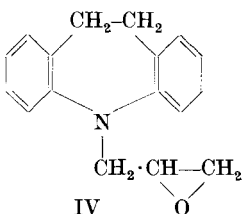
II



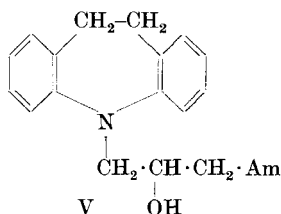
III

$n = 2-6$

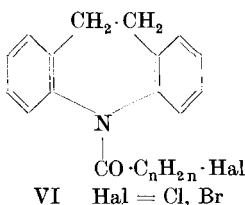
Am = Dialkylamino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino



IV



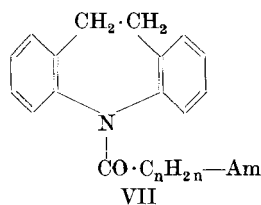
V



VI

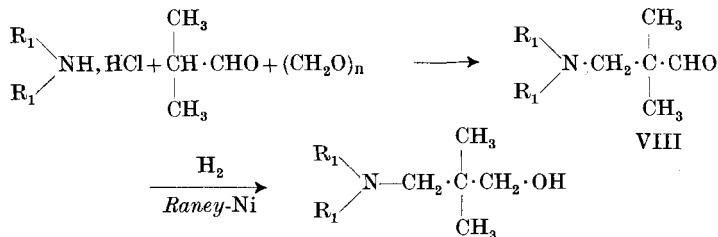
Hal = Cl, Br

$n = 1-2$



VII

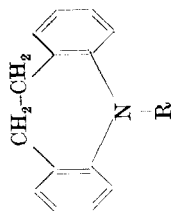
erhalten. Im Gegensatz zur Literatur¹⁾ fanden wir, dass der *Mannich*-Aldehyd VIII mit *Raney*-Nickel nicht nur in Gegenwart von Säure, sondern auch in neutralem Medium in guter Ausbeute zum Aminoalkohol hydriert werden kann.



¹⁾ Wenner, J. Org. Chem. 15, 301 (1950), U.S. Pat. 2.477.842 (1949).

Tabelle 1.

N-Aminoalkyl-Derivate des Iminodibenzyls.



Nr.	R	Sdp. der Base	Smp. des Hydrochlorids	Bruttoformel	Berechnet			Gefunden		
					C	H	N	C	H	N
1	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	138—140° 0,08 mm	216—217° (Methanol-Essigester)	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}$			8,96			9,38
2	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	150—152° 0,15 mm	192—193° (Methanol-Essigester)	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{Cl}$			8,76			8,58
3	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	152—153° 0,08 mm	200—201° (Alkohol)	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{Cl}$	72,04	7,89	8,85	72,01	8,05	8,69
4	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	180—181° 0,1 mm	278—279° (Isopropanol)	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{Cl}$	73,58	7,88	8,17	73,80	7,82	8,29
5	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	160° 0,1 mm	174—175° (Aceton)	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{Cl}$	72,04	7,89	8,85	72,33	8,02	9,11
6	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	196—198° 0,08 mm	220—221° (Alkohol)	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ON}_2\text{Cl}$			8,12			7,89
7	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot (\text{CH}_3) \cdot \text{N} \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	153—154° 0,1 mm	196—197° (Isopropanol)	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2$	81,82	9,09	9,09	81,90	9,31	9,15

Tabelle 1 Fortsetzung.

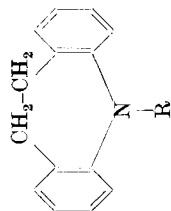
Nr.	R	Sdp. der Base	Smp. des Hydrochlorids	Bruttoformel	Berechnet			Gefunden		
					C	H	N	C	H	N
8	$-(\text{CH}_2)_6 \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	190—192° 0,2 mm		$\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2$	82,29	9,71		82,48	9,71	
9	$-(\text{CH}_2)_6 \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	206—208° 0,05 mm		$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ON}_2$	79,12	8,79	7,69	78,73	8,41	8,09
10	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	185—188° 0,1 mm	196—198° (Isopropanol)	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ON}_2$	78,26	8,07	8,69	78,12	7,90	8,61
11	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	184—185° 0,2 mm	214—215° (Isopropanol)	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2$			8,75			8,84
12	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	168° 0,1 mm	188—189° (Alkohol-Äther)	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2$			9,09			8,88
13	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	195—197° 0,4 mm	252—253° (Alkohol)	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON}_2\text{Cl}$			Cl			Cl
14	$\text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	182—183° 0,2 mm	241—242° (Alkohol)	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2$			8,75			8,88
15	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_4\text{H}_9 \end{array}$	184° 0,1 mm		$\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_2$	82,42	9,89	7,70	82,15	10,27	8,05
16	$-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	180° 0,4 mm	248—250° (Isopropanol)	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{Cl}$			8,52			8,55
17	$-\text{CH}_2 \cdot \text{C} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	152—154° 0,2 mm	201—202° (Alkohol-Äther)	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2$			9,09			8,82

Tabelle 1 Fortsetzung.

Nr.	R	Sdp. der Base	Smp. des Hydrochlorids	Bruttoformel	Berechnet			Gefunden		
					C	H	N	C	H	N
18	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2 \cdot \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	167° 0,2 mm	177—178° (Alkohol-Äther)	$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{Cl}$			7,41			7,54
19	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2 \cdot \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	185—187° 0,2 mm	218—220° (Isopropanol)	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{Cl}$			7,27			7,15
20	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2 \cdot \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	200—205° 0,4 mm	222—224° Zers. (Isopropanol)	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ON}_2\text{Cl}$			7,14			7,14
21	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2 \cdot \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \qquad \\ \text{CH}_3 \qquad \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	190—191° 0,1 mm	188° (Isopropanol)	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{Cl}$			7,45			7,31
22	$\begin{array}{c} \text{N}=\text{CH}_2 \\ \\ -\text{CH}_2 \cdot \text{C} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		268—270° Zers. (Alkohol)	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{Cl}$	68,90	6,38		68,89	6,26	
23	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ -\text{CH}_2 \cdot \text{C} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \\ \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \text{CH}_2 \end{array}$	Smp. 192—193° (Alkohol)	298—300° (Alkohol)	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{Cl}$	71,83	7,07	11,43	71,71	6,99	11,29

Tabelle 2.

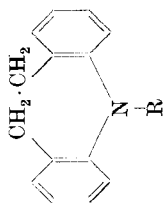
3-Aminoderivate des N-(2'-Oxypropyl)-iminodibenzyls.



Nr.	R	Smp. des Hydrochlorids bzw. Sdp. der Base	Bruttoformel	Berechnet			Gefunden		
				C	H	N	C	H	N
24	$\text{--CH}_2\cdot\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	212—213° (Alkohol-Äther)	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ON}_2\text{Cl}$			8,42			8,38
25	$\text{--CH}_2\cdot\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}\begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	188—189° (Alkohol)	$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ON}_2\text{Cl}$			7,77			8,04
26	$\text{--CH}_2\cdot\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}\begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	260° (Alkohol)	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ON}_2\text{Cl}$			7,52			7,62
27	$\text{--CH}_2\cdot\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}\begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	251—252° (Alkohol)	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$			7,48			7,67
28	$\text{--CH}_2\cdot\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_3$	190—191° (Alkohol)	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ON}_2\text{Cl}$	67,81	7,22	8,79	67,52	7,45	8,67
29	$\text{--CH}_2\cdot\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	248—250° (Zers.) (Alkohol)	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON}_2\text{Cl}$			7,81			7,76
30	$\text{--CH}_2\cdot\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	Sdp. _{0,01} 184—185°	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ON}_3$	74,79	8,78		74,59	8,88	
31	$\text{--CH}_2\cdot\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	Sdp. _{0,002} 171—172°	$\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{ON}_3$	75,59	9,19	11,02	75,25	9,04	11,17

Tabelle 3.

N-Aminoacyl-Derivate des Iminodibenzyls.



Nr.	R	Smp. der Base	Smp. des Hydrochlorids	Bruttoformel	Berechnet			Gefunden		
					C	H	N	C	H	N
32	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	71—72°	236—237° (Alkohol)	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ON}_2$			10,00			9,80
33	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$		228° (Alkohol)	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ON}_2$			7,89			7,88
34	$-\text{CO} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	110°		$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ON}_2$			9,52			9,46
35	$-\text{CO} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	90°		$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ON}_2$			8,70			8,53
36	$-\text{CO} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	112—113°		$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ON}_2$			8,38			8,17
37	$-\text{CO} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	146°		$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$			8,33			8,42
38	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_3$	87°	214—215° (Alkohol)	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ON}_2$			10,52			10,42
39	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$		168—169° (Isopropanol))	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON}_2$			8,47			8,24
40	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	Sdp _{0,1} 192—194°		$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ON}_2$			8,70			8,73
41	$-\text{CO} \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$		236—236,5° (Alkohol)	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ON}_3$	66,76	7,23	11,68	66,71	7,28	11,90
42	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	Sdp _{0,2} 205—207°		$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ON}_3$			11,10			11,13

Die N-(3'-Amino-2'-oxypropyl)-iminodibenzyl-Derivate V sind im Hochvakuum destillierbare Öle, die mit anorganischen oder organischen Säuren zum Teil leicht kristallisierende wasserlösliche Salze bilden. Sie sind wie die Derivate der Gruppe III gegenüber Salzsäure und gegen naszierenden Wasserstoff empfindlich.

Die Aminoacylderivate VII des Iminodibenzyls stellen niedrig schmelzende Körper dar, die leicht Salze bilden. Im Gegensatz zu den Gruppen III und V sind sie nur gegen naszierenden Wasserstoff empfindlich. Diese hydrogenolytische Spaltung lässt sich mit der Theorie von H. Dahn et al.¹⁾ vereinbaren. In mineralsaurer Lösung werden sie hingegen nicht gespalten.

In der Tab. 4 sind die Resultate der pharmakologischen Prüfungen wiedergegeben. Neben gewisser spasmolytischer und histaminolytischer Wirksamkeit zeigen die geprüften Stoffe ausser geringer analgetischer Wirkung nichts Besonderes. Betrachtungen über die Struktur von Stoffen mit analgetischer Wirkung²⁾ (Morphin, Amidon, Dolantin) enthüllen gewisse strukturelle Erkenntnisse, die allgemein bekannt sind. Eine wichtige Voraussetzung scheint die Anwesenheit eines quartären C-Atoms in der Molekel zu sein. Aus diesem Grunde wurden die Stoffe 17–21 dargestellt. Die analgetische Wirkung wurde aber bei dieser Gruppe von Stoffen nicht wesentlich verstärkt.

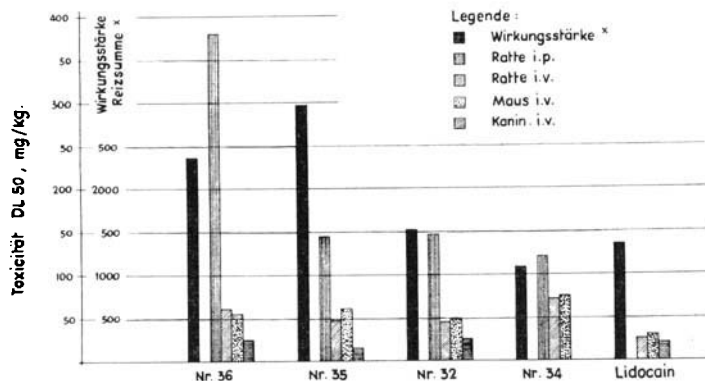


Fig. 1.

Die Wirkungsstärke wurde für alle Präparate mit 1-proz. Lösungen bestimmt. Als Wirkungsstärke wurde die Anzahl der Einzelreize angegeben, die für die Auslösung des Cornealreflexes notwendig war.

Die Derivate 32–42 zeigen ausgesprochene lokalanästhetische Wirkung; sie sind in dieser Beziehung den entsprechenden Stoffen, die anstelle des Iminodibenzylrestes den Phenothiazinrest³⁾ enthalten,

¹⁾ H. Dahn, U. Solms & P. Zoller, Helv. **35**, 2117 (1953).

²⁾ E. C. Horning & H. W. Rutenberg, Am. Soc. **72**, 3534 (1950); E. C. Horning, M. C. Horning & E. S. Platt, Am. Soc. **70**, 2072 (1948).

³⁾ T. Ekstrand, Acta chem. Scand. **3**, 302 (1949).

Tabelle 4¹⁾.

Nr.	Antihistamin-Wirksamkeit ²⁾	Spasmolyse ³⁾	Spasmolyse ⁴⁾	Toxizität, Maus i.v. ⁵⁾
1	1,2	18,5	0,52	32,5
2	12	12	0,39	29,3
3	2,5	26	0,23	22,5
4	2,1	85	0,37	29
5	4,5	157	0,30	38
6	38	952	0,84	145
7	3,6	28	0,27	28
8	39	156	0,40	38
9	13	251		89
10	28	439	0,90	77
11	9	117	0,60	42
12	12	167	0,30	41
13	5,5	22		
14	23	217	1,2	
15	14	458	0,67	
16	2,1	100	0,98	35
17	17	78		
18	42	164	0,45	59
19	72	8600		
20	92	6780		
21	22	227		
22	48	677		
23	—	—	—	—
24	7,6	256		
25	26	350		35
26	15	165		29,3
27	52			40
28	10,6	955		41
29	9,5	260		29
30		220		
31		185		

¹⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. *Domenjoz* und Mitarbeitern für die Überlassung der Resultate der pharmakologischen Prüfung.

²⁾ Überlebender, isolierter Meerschweinchendarm in der Anordnung nach *Magnus*. Kontraktionserregung durch Histamin. Angegeben ist die Menge in γ , die in ihrer Wirkung der Dosis von 1 γ Antergan äquivalent ist.

³⁾ Überlebender, isolierter Kaninchendarm in der Anordnung nach *Magnus*. Vergleich mit Atropin an der Acetylcholin-Kontraktion (Atropin = 1).

⁴⁾ Überlebender Kaninchendarm nach *Magnus*. Vergleich mit Papaverin an der Bariumchlorid-Kontraktur (Papaverin = 1).

⁵⁾ Einmalige intravenöse Injektion an Mäusen im Gewicht von 14—18 g. Angegeben ist die DL 50 in mg, bezogen auf 1 kg Körpergewicht.

vergleichbar. In der Fig. 1 ist bei einigen der basisch acylierten Iminodibenzyl-derivate die Beziehung zwischen der Wirkungsstärke der Oberflächenanästhesie¹⁾ und der Toxizität graphisch aufgezeichnet.

Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

1. N-(2'-Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl. In einem Rührkolben von 350 cm³ Inhalt mit Rührwerk, Thermometer, Tropftrichter und Kühler werden 19,5 g Iminodibenzyl in 60 cm³ abs. Benzol gelöst und auf 55° aufgewärmt. Man tropft innerhalb $\frac{1}{2}$ Std. eine Suspension von 4,2 g Natriumamid in Toluol zu. Dann wird zur Vertreibung des Ammoniaks noch 1 Std. bei 78° weitergerührt. Man kühlt auf 40°–45° ab und tropft 19 g 2-Dimethylaminopropylchlorid in 60 cm³ Toluol langsam zu. Dann wird 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit wenig Wasser zersetzt, die Benzollösung abgehoben, und letztere durch dreimaliges Ausschütteln mit 2-n. Salzsäure von den basischen Anteilen befreit. Die sauren Auszüge werden mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt und 2mal ausgeäthert. Die Ätherlösung wird nach dem Waschen über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird im Hochvakuum fraktioniert, wobei die Base bei 152°–153°/0,08 mm übergeht. Ausbeute 26,4 g (94%).

Hydrogenolytische Spaltung. 5 g dieser Base werden in 25 cm³ n.-Salzsäure gelöst und portionenweise mit 0,5 g Zinkstaub versetzt. Nach der Zugabe des Zinks wird bis zur vollständigen Lösung des Zinkstaubes noch 4 Std. gerührt. Die trübe, mit Kristallen durchsetzte Flüssigkeit wird ausgeäthert, gewaschen, getrocknet und nach dem Eindampfen im Molekularkolben bei 80°–90° und 0,005 mm sublimiert. Die sublimierten Kristalle schmolzen nach dem Umkristallisieren aus Benzin bei 108°–109°, Misch.-Smp. mit authentischem Iminodibenzyl ohne Depression.

2. N-(2',2'-Dimethyl-3'-pyrrolidyl-propyl)-iminodibenzyl. 2,2-Dimethyl-3-pyrrolidyl-propionaldehyd: 60 g Pyrrolidinhydrochlorid, 36 g Isobutyraldehyd, 15 cm³ abs. Alkohol und 17,5 g Paraformaldehyd werden 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit gibt man nochmals 17,5 g Paraformaldehyd zu und kocht nochmals 2 Std. unter Rückfluss. Man kühlt ab und gibt 100 cm³ Wasser zu und stellt mit konz. Natronlauge deutlich alkalisch. Der ätherische Extrakt hinterlässt nach dem Trocknen ein Öl, das nach der fraktionierten Destillation bei 81°–82° (11 mm) siedet. Ausbeute 70%.

2,2-Dimethyl-3-pyrrolidyl-propylalkohol: 55 g des Aldehyds werden in 200 cm³ Alkohol gelöst und in Gegenwart von 16 g *Raney*-Nickel bei 70°–80° unter einem Wasserstoffdruck von 100 atü hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff ist nach 2 Std. aufgenommen. Nach dem Abkühlen wird vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand mit gutwirkender Kolonne destilliert. Der Alkohol siedet bei 103°–104° (11 mm.) Ausbeute 77%.

2,2-Dimethyl-3-pyrrolidyl-propylchlorid-hydrochlorid: 40 g des vorher beschriebenen Alkohols werden in 150 cm³ CCl₄ gelöst und unter starkem Rühren und Kühlen mit Salzsäuregas behandelt, bis die Lösung auf Kongo stark anzeigt. Dann wird langsam 32 g Thionylchlorid zugetropft und nachher 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird im Vakuum bis zur Kristallisation eingedampft und der Rückstand aus abs. Alkohol umkristallisiert. Smp. 211°–212°.

N-(2',2'-Dimethyl-3'-pyrrolidyl-propyl)-iminodibenzyl: 10 g Iminodibenzyl werden in 100 g abs. Benzol gelöst und unter Rühren bei 40°–50° mit einer Suspension von 4,2 g Natriumamid in 30 cm³ abs. Benzol tropfenweise versetzt. Nachdem alles zugetropft ist, wird 1 Std. unter Rückfluss gehalten. Bei 40°–50° wird die aus 23 g obigem Hydrochlorid dargestellte freie Base in 50 cm³ Benzol zugetropft. Man hält 12 Std. unter Rückfluss. Dann wird wie im Beispiel 1 aufgearbeitet. Sdp. 190°–191°/0,11 mm.

¹⁾ Bestimmt an der Kaninchencornea nach *Régnier*.

Das Hydrochlorid der neuen Base wird durch Zugabe der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure zur ätherischen Lösung der Base erhalten. Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus Isopropanol umkristallisiert. Smp. 188°.

3. N-[Imidazoliny-(2')-methyl]iminodibenzyl. 4,8 g Iminodibenzyl und 2,6 g 2-Chlormethylimidazolin-hydrochlorid werden gut gemischt, hierauf unter Rühren und zweckmässig unter Einleitung von Stickstoff 6 Std. auf 135°–140° Innentemperatur erhitzt. Man kühlt auf ca. 100° ab, tropft 10 cm³ Wasser zu und kocht auf. Die wässrige Lösung des Reaktionsproduktes wird vom ungelösten Iminodibenzyl heiss abgegossen und dieses noch zweimal mit je 5 cm³ Wasser aufgekocht. Die vereinigten filtrierten Auszüge werden im Eis abgekühlt, worauf das Hydrochlorid der dargestellten Base auskristallisiert. Man nutsch ab, kristallisiert zweimal aus Alkohol um, bis der Smp. 268°–270° erreicht ist.

4. N-(4',5'-Tetramethylen-imidazoliny-(2')-methyl)-iminodibenzyl 2-Chlormethyl-4,5-tetramethylenimidazolin-hydrochlorid. 80 g Chloracetiminoäthyläther-hydrochlorid werden bei –5° bis –7° in 50 g 1,2-Diaminocyclohexan¹⁾ in 400 cm³ abs. Alkohol innert 1 Std. unter Rühren eingetragen. Nach dem Zutropfen gibt man vorsichtig eine Lösung von 18 g Salzsäuregas in abs. Alkohol zu und rührt eine Nacht, indem man das Eis auftauen lässt. Am anderen Morgen wird vom ausgeschiedenen Ammoniumchlorid abgesaugt und der Alkohol im Vakuum ganz abgedampft. Man löst den Rückstand in wenig Eiswasser, filtriert und stellt mit gesättigter Pottaschelösung alkalisch. Das ausgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen und gründlich getrocknet. Durch Zugabe von alkoholischer Salzsäure kann das Hydrochlorid ausgefällt werden. Aus abs. Alkohol umkristallisiert zeigt es den Smp. 266° (Zers.). Ausbeute 50%.

N-(4',5'-Tetramethylen-imidazoliny-(2')-methyl)-iminodibenzyl. 9,6 g Iminodibenzyl und 5,2 g 2-Chlormethyl-4,5-tetramethylen-imidazolin-hydrochlorid werden unter Rühren, Einleiten von Stickstoff 2 Std. auf eine Innentemperatur von 140–145° erwärmt. Es entsteht zuerst eine dunkelgefärbte Schmelze, die langsam erstarrt. Man gibt bei 100° 50 cm³ heisses Wasser zu und saugt ab. Der Niederschlag wird zweimal mit Äther ausgerührt, um das nicht umgesetzte Iminodibenzyl zu entfernen. Der Rückstand stellt das Hydrochlorid des gesuchten Stoffes dar. In Wasser sehr schwer löslich, kann es aus Alkohol umkristallisiert werden; Zers.-P. 300°.

1,5 g des Hydrochlorids werden in 350 cm³ Wasser heiss gelöst und filtriert. Die durch Zugabe von konz. Ammoniak ausgefällte Base wird abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 192°–193°.

5. N-(2',3'-Epoxypropyl)-iminodibenzyl. 20 g Iminodibenzyl werden mit 10 g Epichlorhydrin in 120 cm³ abs. Benzol in einem Rührkölbchen bei 40°–50° gelöst. Unter starkem Rühren tropft man langsam eine Suspension von 4,2 g Natriumamid in Toluol zu. Die Temperatur steigt dabei auf 65°. Nach dem Zutropfen hält man 6 Std. unter Rückfluss. Man kühlt ab und zersetzt mit Wasser. Die Benzollösung wird abgehoben, gründlich mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Bei der Destillation des Rückstandes erhält man das N-(2',3'-Epoxypropyl)-iminodibenzyl vom Sdp. 165°/0,2 mm. Aus Benzin umkristallisiert, Smp. 73°–74°. Ausb. 15 g.

6. N-(3'-Methylamino-2'-oxy-propyl)iminodibenzyl. 10 g der vorigen Verbindung werden mit 100 cm³ 20-proz. Methylaminlösung in Äthanol 16 Std. im Drehtautoklaven auf 120° erhitzt. Nach dem Abkühlen werden der Überschuss des Methylamins und der Äthylalkohol im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Zugabe der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure wird das Hydrochlorid der gesuchten Base ausgefällt. Aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 190°–191°. Ausbeute 8,5 g.

7. N-(3'-Diäthylamino-2'-oxy-propyl)-iminodibenzyl. 4,2 g Epoxyverbindung werden mit 10 cm³ Diäthylamin 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Der Überschuss an Diäthylamin wird im Vakuum abdestilliert und der ölige Rückstand mit alkoholischer

¹⁾ S.P. 270.826.

Salzsäure versetzt, wobei das Hydrochlorid des N-(3'-Diäthylamino-2'-oxy-propyl)-iminodibenzyls ausfällt. Aus abs. Alkohol umgelöst, Smp. 188°–189°. Ausbeute 4,0 g.

8. N-(α -Brompropionyl)-iminodibenzyl. 9,8 g Iminodibenzyl werden in 50 cm³ abs. Benzol gelöst. In diese Lösung tropft man 12 g α -Brompropionylbromid und kocht anschliessend 10 Std. unter Rückfluss. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft, wobei das N-(α -Brompropionyl)-iminodibenzyl auskristallisiert. Aus abs. Äther umkristallisiert, Smp. 118°–119°. Ausbeute 16 g.

9. N-(α -Diäthylamino-propionyl)-iminodibenzyl. 16 g N-(α -Brompropionyl)-iminodibenzyl werden in 50 cm³ abs. Benzol gelöst, mit 40 cm³ Diäthylamin versetzt und 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wäscht man gründlich mit Wasser und extrahiert anschliessend die basischen Anteile mit verdünnter Salzsäure aus der Benzollösung. Die sauren Auszüge werden alkalisch gestellt und die ausgeschiedene Base in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers erhält man das N-(α -Diäthylamino-propionyl)-iminodibenzyl vom Smp. 90°.

10. N-(β -Brompropionyl)-iminodibenzyl. 20 g Iminodibenzyl werden in 50 cm³ abs. Benzol gelöst und unter Zutropfen von 18 g β -Brompropionylchlorid unter Rückfluss gekocht. Man hält solange im Sieden, bis kein Chlorwasserstoff mehr abgeht (ca. 4 Std.). Nach dem Abkühlen wird mit Wasser und anschliessend mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung durchgeschüttelt. Die Benzollösung wird getrocknet und eingedampft, wobei das N-(β -Brompropionyl)-iminodibenzyl zurückbleibt. Aus abs. Äther umkristallisiert, Smp. 110°.

11. N-(β -Dimethylamino-propionyl)-iminodibenzyl. Das vorige Derivat wird in 50 cm³ abs. Benzol gelöst. Man gibt 40 cm³ ca. 10-proz. Lösung von Dimethylamin in Benzol zu, lässt vorerst 16 Std. bei Zimmertemperatur stehen und kocht anschliessend 2 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen werden die basischen Anteile der Benzollösung mit verdünnter Salzsäure entzogen. Die saure Lösung wird mit Pottaschelösung alkalisch gestellt und ausgeäthert. Nach dem Trocknen wird eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Unter 0,2 mm Druck siedet das N-(β -Dimethylamino-propionyl)-iminodibenzyl bei 195°–197°. Sein Hydrochlorid, das durch Zufügen von alkoholischer Salzsäure zur ätherischen Lösung der Base erhalten wird, kann aus Isopropanol umkristallisiert werden; Smp. 168°–169°.

Wir verdanken die Analysen unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung: Frl. Dr. M. Schaerer) und die Hydrierungen Herrn Dr. Ch. Simon. Weiterhin danken wir den HH. H. Blattner und A. Kunzweiler † für wertvolle Mitarbeit.

Zusammenfassung.

1. Es wird die Darstellung von aminoalkylierten und aminoacylierten Derivaten des Iminodibenzyls (10,11-Dihydro-5-dibenzo-[b,f]-azepin) beschrieben.

2. Diese Derivate zeigen z. T. spasmolytische und histaminolytische, zum andern Teil lokalanästhetische Wirkungen.

Pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien
(Leitung Dr. W. Hentrich)
der J. R. Geigy AG., Basel.
