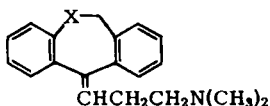


FRITZ BICKELHAUPT¹⁾, KURT STACH und MAX THIELBeiträge zur Entwicklung psychotroper Stoffe, VI²⁾**Basisch substituierte Dibenzo[*b.e*]thiocin-Derivate**Aus den Chemischen Forschungslaboratorien
der Firma C. F. Boehringer und Soehne GmbH, Mannheim-Waldhof

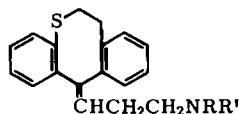
(Eingegangen am 17. August 1964)

Die Synthese des 7.12-Dihydro-6-*H*-dibenzo[*b.e*]thiocinons-(12) (V) wird beschrieben und die Struktur des dabei gebildeten dimeren Nebenproduktes IX aufgeklärt. V wird nach zwei verschiedenen Methoden in basisch substituierte Dibenzo[*b.e*]thiocin-Derivate (II) übergeführt. Unter bestimmten Reaktionsbedingungen können hierbei verschiedenartige strukturelle Umwandlungen eintreten, die im einzelnen untersucht und diskutiert werden. Eine interessante Umlagerung führt in die Reihe des 2.3-Dihydro-1-benzothiepins.

In Fortführung unserer Arbeiten zur Entwicklung basisch substituierter tricyclischer Ringsysteme mit Diphenylmethan-Struktur²⁾ haben wir basisch substituierte Dibenzo[*b.e*]thiocin-Derivate aufgebaut. Die Grundverbindung IIa dieser Reihe³⁾ kann man als ein um ein Schwefelatom erweitertes Derivat des Amitriptylins (Ia)⁴⁾ bzw. als um eine Methylen-Gruppe erweitertes Derivat des Prothiadens (Ib)^{2,5,6)} auffassen. Beide Verbindungen besitzen eine vorwiegend stimmungsaufhellende Wirkung⁷⁾.

Amitriptylin (Ia): X = CH₂

Prothiaden (Ib): X = S

IIa: R = R' = CH₃b: R = CH₃, R' = C₆H₅CH₂c: R, R' = -(CH₂)₅-d: R = CH₃, R' = CO₂C₂H₅e: R = H, R' = CH₃*7.12-Dihydro-6-H-dibenzo[*b.e*]thiocinon-(12) (V)*

Die Schlüsselverbindung zur Darstellung basisch substituierter Derivate der Formel II ist das bisher unbekannte 7.12-Dihydro-6-*H*-dibenzo[*b.e*]thiocinon-(12) (V, Formelschema 2). Als Ausgangsprodukte hierfür kamen die Säuren III und IV b (Formel-

1) Neue Anschrift: Scheikundig Laboratorium der Vrije Universiteit Amsterdam.

2) V. Mitteil.: F. BICKELHAUPT, K. STACH und M. THIEL, Mh. Chem. **95**, 485 [1964].

3) Kurzmitteil.: K. STACH und F. BICKELHAUPT, Angew. Chem. **74**, 752 [1962]; Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 553 [1962].

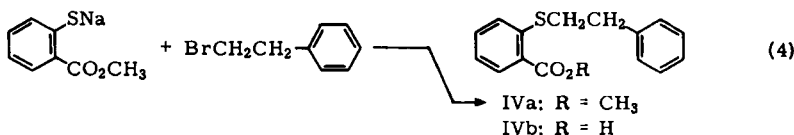
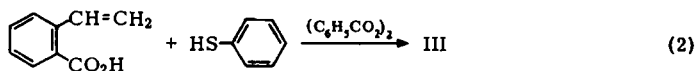
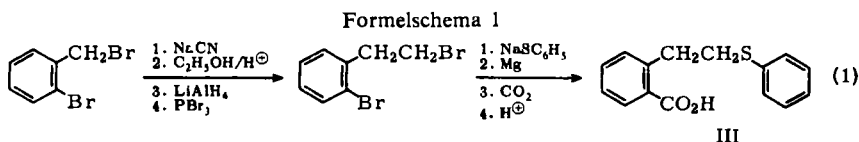
4) S. O. WINTHROP, M. A. DAVIS, G. S. MYERS, J. G. GARIN, R. THOMAS und R. BARBER, J. org. Chemistry **27**, 230 [1962].

5) F. GADIANT, E. JUCKER, A. LINDENMANN und M. TAESCHLER, Helv. chim. Acta **45**, 1860 [1962].

6) M. PROTIVA, M. RAJŠNER, V. SEIDLOVÁ, E. ADLEROVÁ und Z. J. VEJDELEK, Experientia [Basel] **18**, 326 [1962].

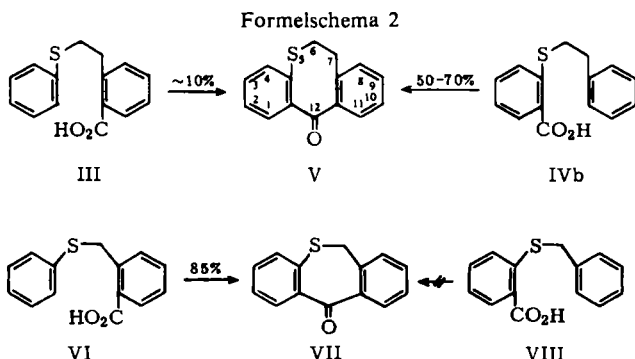
7) D. BENTE, H. HIPPIUS, W. PÖLDINGER und K. STACH, Arzneimittel-Forsch. **14**, 486 [1964].

schema 1) in Betracht. III wurde nach drei verschiedenen Verfahren gewonnen, wobei dasjenige aus Isochromanon und Natriumthiophenolat (Gl. 3) wegen seiner Einfachheit und guten Ausbeuten den Vorrang verdient:



IVb war aus Natriumthiosalicylsäure-methylester und β -Phenäthylbromid über IVa leicht zugänglich (4).

Nach den Erfahrungen in der Dibenzo[*b,e*]thiepin-Reihe erhält man das Keton VII praktisch nur durch Ringschluß mit Polyphosphorsäure aus der Säure VI, nicht aber aus der isomeren Säure VIII^{5,6,8}). Daher versuchten wir zunächst, V aus der zu VI analogen Säure III zu gewinnen.



Tatsächlich konnten wir aus dem Reaktionsgemisch mit ca. 10-proz. Ausbeute V isolieren, doch gelang es trotz vielfältiger Variation der Reaktionsbedingungen (u. a. auch Friedel-Crafts-Reaktion mit dem Säurechlorid) nicht, diese Ausbeute zu ver-

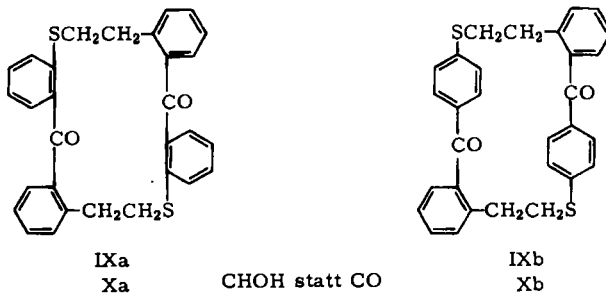
⁸) K. STACH und H. SPINGLER, *Angew. Chem.* 74, 31 [1962]; *Angew. Chem. internat. Edit.* 1, 50 [1962]; *Mh. Chem.* 93, 889 [1962].

bessern. Daneben erhielten wir mit 5–7-proz. Ausbeute ein Nebenprodukt (IX), das die gleiche Elementarzusammensetzung aufwies wie V. Durch seine Schwerlöslichkeit und sein größeres Haftvermögen an Aluminiumoxid konnte IX leicht von V abgetrennt werden.

IX fiel zunächst durch seinen relativ hohen Schmelzpunkt von 226° auf und unterschied sich im Infrarot- und Ultravioletspektrum weitgehend von V. Während V, ähnlich wie andere derartige Ringketone⁸⁾, eine ungewöhnlich langwellige Carbonylabsorption bei 1628/cm zeigte, absorbierte die CO-Gruppe von IX bei 1657/cm, d. h. etwa wie Benzophenon. Das UV-Spektrum von IX (λ_{\max} 313 m μ , log ϵ 4.26) zeigte eine wesentlich stärkere Konjugation als V (λ_{\max} 255 m μ , log ϵ 4.12).

Trotz dieser erheblichen Unterschiede ergab nun das Kernresonanzspektrum den unerwarteten Befund, daß beide Verbindungen die gleichen Strukturelemente enthielten: V zeigt ein breites Multiplett um $\delta = 7.4$ ppm und ein Singulett bei $\delta = 2.72$ ppm (Protonenverhältnis 2:1), IX ein Multiplett um $\delta = 7.3$ ppm und ein mehrfach gespaltenes Multiplett um $\delta = 2.93$ ppm (Protonenverhältnis 2:1). Danach schien die SCH₂CH₂-Brücke in beiden Verbindungen intakt zu sein. In V haben die Protonen an C-6 und C-7 zufällig die identische Verschiebung⁹⁾, so daß es nicht zur Aufspaltung kommt, während in IX nicht nur die Methylengruppen, sondern auch die einzelnen Protonen mindestens einer Methylengruppe eine unterschiedliche magnetische Umgebung besitzen.

Die Molekulargewichtsbestimmung nach RAST lieferte für V das der Formel C₁₅H₁₂OS entsprechende Molekulargewicht, für IX das doppelte hiervon. Am STUART-BRIEGLER-Kalottenmodell läßt sich sowohl der in Analogie zu V durch *ortho*-Verknüpfung entstandene 16gliedrige Ring IXa, als auch der 20gliedrige Ring IXb mit zwei *para*-Phenylengruppen aufbauen. Beide Systeme sind ohne Spannung und relativ frei beweglich.



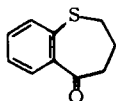
Im IR-Spektrum treten bei IX und dem daraus mit NaBH₄ erhaltenen Alkohol X im Gebiet von 800–860/cm Banden auf, die man *para*-substituierten Benzolkernen zuordnen könnte. Sie besitzen allerdings nur mittlere Intensität und damit eingeschränkte Beweiskraft. Eindeutigere Information erhält man aus den UV-Spektren, vor allem im Vergleich mit den Ketonen XI¹⁰⁾ und XII¹¹⁾, die man spektroskopisch als Mittelglieder zwischen V und IX betrachten kann.

⁹⁾ Vgl. z. B. N. F. CHAMBERLAIN, *Analytic. Chem.* **31**, 56 [1959].

¹⁰⁾ V. J. TRAYNELIS und R. F. LOVE, *J. org. Chemistry* **26**, 2728 [1961].

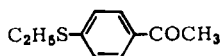
¹¹⁾ M. J. Y. FOLEY und N. H. P. SMITH, *J. chem. Soc. [London]* **1963**, 1899.

Die langwellige Bande bei 305–330 $m\mu$, die vermutlich der Absorption des gesamten konjugierten Systems S—C₆H₄—CO zuzuordnen ist¹¹⁾, findet sich im *para*-substituierten XII wesentlich stärker ausgeprägt als im *ortho*-substituierten XI. Dies ist sicher zu einem erheblichen Teil darauf zurückzuführen, daß bei *para*-Substitution das Eindrehen in eine koplanare Konformation erleichtert ist.



XI

λ_{\max} 240 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.29)
 262 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.79)
 326 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.49)
 (in CH₃OH)



XII

λ_{\max} 233 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3.85)
 305 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.26)
 (in CH₃OH)

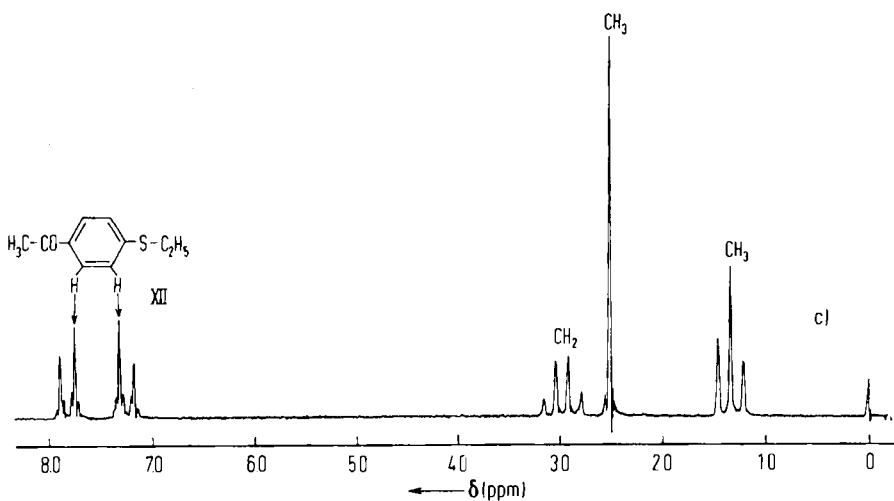
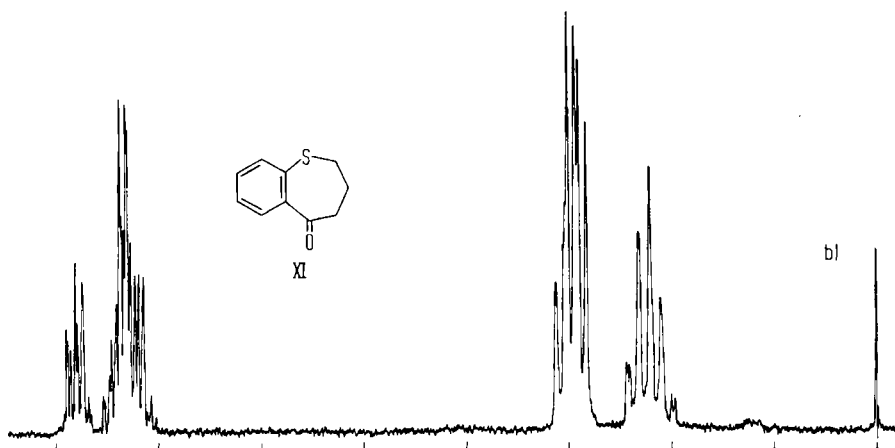
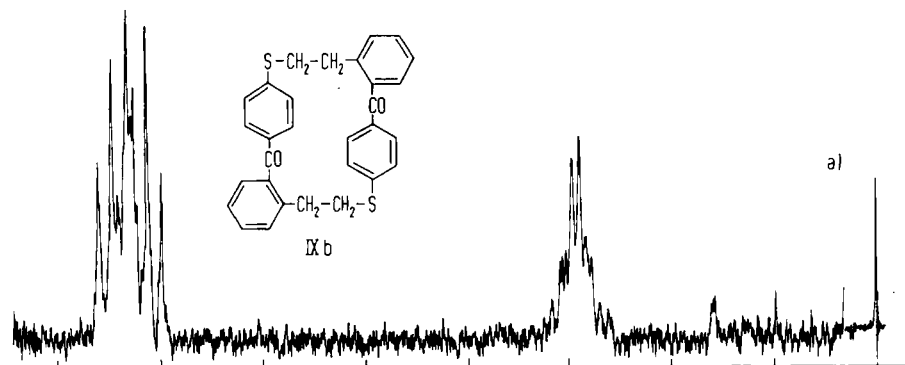
Ähnlich scheinen die Verhältnisse bei V und IX zu liegen, und zwar sind hier die beiden Extremfälle praktisch schon erreicht. Im *ortho*-substituierten V absorbiert, offenbar durch die ungünstige, starre Konformation, nur noch ein Teilchromophor, denn die langwellige Bande ist völlig verschwunden. Bei IX ist das oben erwähnte chromophore System voll ausgebildet, und man findet daher im Meßbereich ausschließlich die langwellige Bande. Daraus schließen wir für IX auf *para*-Substitution (IXb).

Auch eine genauere Analyse der aromatischen Protonenresonanzen von V, IX, XI und XII bestätigt diese Zuordnung. Die der CO-Gruppe benachbarten Protonen absorbieren bei tieferer Feldstärke als der Rest. Für XI liegt das Signal bei 7.8 ppm, für das Proton an C-1 von V noch tiefer bei 8.15 ppm. (Ähnlich niedrige Resonanzen findet man bei den verwandten Ringketonen⁸⁾.)

Dagegen erkennt man in IX, besonders unter Zuhilfenahme der Integrationskurve, deutlich 8 Protonen eines A₂B₂-Spektrums (Dublett $\delta = 7.54$ ppm, $J = 8.6$ Hz, 4 Protonen; Dublett $\delta = 7.06$ ppm, $J = 8.6$ Hz, 4 Protonen), die man in Analogie zu XII (Dublett $\delta = 7.82$ ppm, $J = 8.5$ Hz, 2 Protonen; Dublett $\delta = 7.24$ ppm, $J = 8.5$ Hz, 2 Protonen) den 8 Protonen der beiden *para*-substituierten Benzolringe zuordnen muß. Teilweise überlagernd findet man dazwischen ein Multiplet von 8 Protonen, das von den beiden *ortho*-substituierten Benzolringen stammt.

Trotz der nicht sehr ermutigenden Ergebnisse mit der Säure III versuchten wir auch den Ringschluß mit der „umgekehrten“ Säure IVb, obwohl hierbei in Analogie zum Siebenring VII noch schlechtere Ausbeuten zu erwarten waren (Formelschema 2). Überraschenderweise erhielten wir V in Ausbeuten von 50–70%. Auch Friedel-Crafts-Reaktion mit dem Säurechlorid von IVb lieferte 40–45% V. Das Nebenprodukt IX konnte nicht nachgewiesen werden.

Für die erstaunlichen Unterschiede bei der Bildung des Sieben- und Achtringes, insbesondere für die gute Reaktionsfähigkeit von IVb im Vergleich zur analogen Säure VIII, fehlt zur Zeit noch eine befriedigende Erklärung.



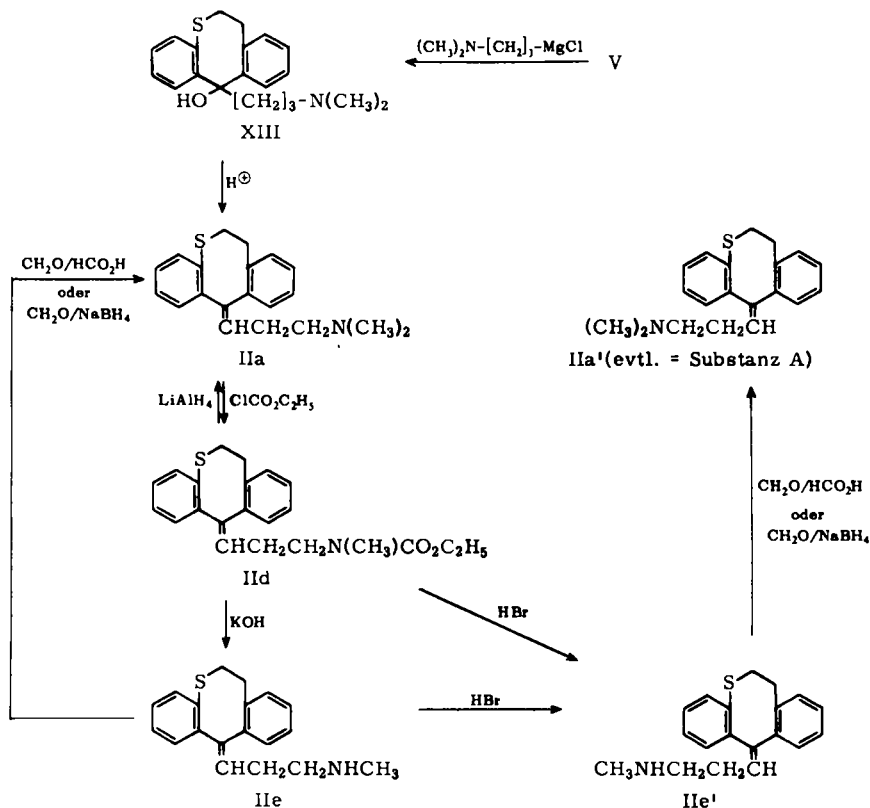
NMR-Spektren a) von IX b, b) von XI und c) von *p*-Äthylmercaptoacetophenon (XII). Die NMR-Spektren wurden mit einem Variant-A-60-Instrument mit Tetramethylsilan als Standard aufgenommen (Lösungsmittel: CDCl_3)

Basisch substituierte Derivate des Dibenzo[b.e.]thiocins

Die Umsetzung von V mit γ -Dimethylamino-propylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran führte in guter Ausbeute zu XIII (Formelschema 3), das beim Kochen mit alkoholischer Salzsäure unter Wasserabspaltung IIa ergab. Analog wurden das Methylbenzylderivat IIb und das Piperidinoderivat IIc dargestellt.

Das Dünnschichtchromatogramm zeigte, daß das Hauptprodukt IIa eine nur wenig langsamer laufende, vermutlich isomere Verunreinigung (Substanz A) enthielt, die durch Umkristallisieren nur schwierig zu entfernen war. Möglicherweise ist A mit dem später noch zu besprechenden IIa' identisch. Die Bildung der nicht in reiner Form isolierten Substanz A konnte durch milde Bedingungen fast ganz unterdrückt werden. Am günstigsten war einfaches Lösen von XIII in *n* HCl; nach mehreren Tagen kristallisierte das Hydrochlorid von IIa in großer Reinheit aus, während sich geringe Mengen von Substanz A in der Mutterlauge befanden. Durch Kochen von XIII oder IIa mit $6n$ HCl wurde das Verhältnis der Isomeren zugunsten von Substanz A verschoben, während UV-Bestrahlung überwiegend zur Zerstörung der Substanz führte.

Formelschema 3 ¹²⁾



¹²⁾ Die Formelpaare IIa und IIa' bzw. IIe und IIe' sollen lediglich zum Ausdruck bringen, daß die entsprechenden Verbindungen im Verhältnis der *cis-trans*-Isomerie stehen; eine sterische Zuordnung soll damit nicht getroffen werden.

IIa oder IIb lieferten beim Kochen mit Chlorameisensäure-äthylester in Xylol das Säureamid II d^{2,13)}, aus dem mit Kaliumhydroxid in siedendem Äthanol oder mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure ein sekundäres Amin erhalten wurde. Es stellte sich jedoch heraus, daß die durch alkalische bzw. saure Verseifung gebildeten Amine IIe bzw. IIe' nicht identisch, sondern isomer waren. Das UV-Spektrum war praktisch gleich, d. h., das chromophore System war im wesentlichen unverändert geblieben. Dagegen unterschieden sich die beiden Hydrochloride nach dem Misch-Schmelzpunkt und in einigen Teilen des IR-Spektrums.

Auf dem Wege von der Dimethylverbindung IIa zu den Monomethylverbindungen IIe und IIe' mußte demnach in einem oder beiden Fällen eine Isomerisierung stattgefunden haben. Daß eine Umlagerung nicht bereits bei der Bildung von II d eingetreten war, wurde durch die Reduktion von II d mit LiAlH₄ bewiesen. Wir erhielten in guter Ausbeute IIa, wobei es gleichgültig war, ob II d ursprünglich aus IIa oder IIb stammte.

IIe und IIe' wurden sowohl nach WALLACH-LEUCKART als auch durch Umsetzung mit Formaldehyd und anschließende Reduktion mit NaBH₄ wieder in die Dimethylaminoverbindung übergeführt. Dabei entstand aus IIe das Ausgangsmaterial IIa, aus IIe' jedoch eine neue, zu IIa isomere Verbindung IIa', die mit IIa nur im UV-Spektrum übereinstimmte, jedoch im Schmelzpunkt und IR-Spektrum der Hydrochloride deutlich verschieden war. Im Dünnschichtchromatogramm lief IIa' langsamer als IIa und genau gleich wie Substanz A, so daß es mit diesem Nebenprodukt, das ja besonders bei energischer Säurebehandlung auftrat, wahrscheinlich identisch ist.

Für die Annahme, daß die Umwandlung IIa → IIa' bzw. IIe → IIe' eine säurebedingte Isomerisierung ist, sprechen auch Beständigkeitsversuche mit siedender Bromwasserstoffsäure. Während das Keton V auch nach längerer Einwirkung größtenteils unverändert zurückgewonnen wurde, lieferte IIe neben Zersetzungsprodukten ein Gemisch, aus dem sich durch mehrfache Kristallisation der Hydrochloride IIe' isolieren ließ.

Da IIa' sich von IIa sowohl im UV-Spektrum als auch im NMR-Spektrum der Basen nur geringfügig unterscheidet, möchten wir annehmen, daß es sich um *cis-trans*-Isomerie an der C=C-Doppelbindung handelt. Der eindeutige Beweis dürfte allerdings erhebliche Schwierigkeiten bereiten, da die Isomerisierung unter verschiedensten Bedingungen (Behandlung mit Säure, Jod oder UV-Licht) stets von starker Zersetzung begleitet war. Ein echtes Gleichgewicht konnte daher nicht erreicht werden.

Umlagerung von Dibenzo[b.e]thiocin-Derivaten

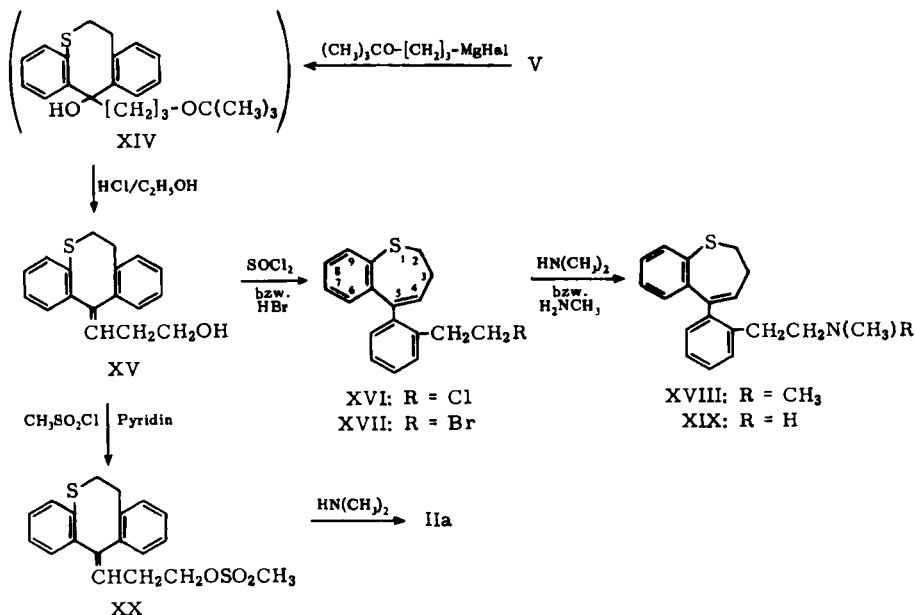
Eine weitere Methode zur Darstellung von Verbindungen des Typs II besteht darin, daß man eine Halogen- oder Sulfonyloxy-Verbindung vom Typ XX mit einem Amin umsetzt (Formelschema 4). Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, daß man, ausgehend von einer Schlüsselverbindung, nicht nur tertiäre Aminoderivate herstellen kann, sondern auch solche Verbindungen II, die in der Aminogruppe Grignard-empfindliche Funktionen (sekundäres Amin, Hydroxyl, Ester usw.) tragen und daher durch direkte Grignard-Reaktion aus V nicht dargestellt werden können.

Umsetzung von V mit der Grignard-Verbindung aus 3-tert.-Butyloxy-propylchlorid (oder -propylbromid) führte zu XIV, welches beim Kochen mit alkohol. Salzsäure XV

¹³⁾ Vgl. J. R. GEIGY AG, Belg. Pat. 615025, C. A. 59, 1560e [1963].

lieferte. Dieses zeigte im UV-Spektrum denselben Chromophor wie IIa. XV wurde in drei verschiedene reaktionsfähige Ester übergeführt: mit Methansulfonylchlorid/Pyridin in XX, mit siedendem Thionylchlorid in XVI und mit siedender Bromwasserstoffsäure in XVII¹⁴⁾.

Formelschema 4



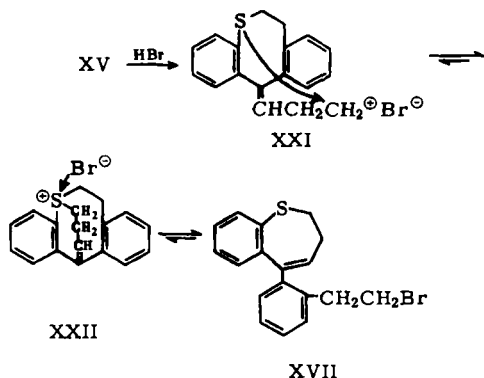
Von diesen drei Verbindungen besaß aber nur XX das unveränderte Ringsystem des Dihydro-dibenzo[b,e]thiocins, denn es lieferte bei der Umsetzung mit Dimethylamin IIa. Dagegen entstand aus XVI und XVII mit Dimethylamin eine neue Verbindung XVIII (bzw. mit Methylamin das entsprechende sekundäre Amin XIX). XVIII besaß die gleiche Bruttozusammensetzung wie IIa und lief im Dünnschichtchromatogramm nur wenig langsamer als dieses (etwa wie IIa'). Im UV-Spektrum unterschied sich XVIII (λ_{max} 247 m μ , $\log \epsilon$ 4.2) wesentlich von IIa (λ_{max} 230 m μ , $\log \epsilon$ 4.24). Das NMR-Spektrum der Base XVIII zeigte kleinere Abweichungen gegenüber IIa und IIa', war diesen aber doch so ähnlich, daß wir anfangs eine einfache Art von sterischer Isomerie vermuteten.

Da unter den milden Bedingungen der Darstellung von XX sowie der nachfolgenden Umsetzung mit dem Amin das ursprüngliche Ringsystem erhalten geblieben war, konnte eine Umlagerung nur bei der Bildung von XVI und XVII unter dem Einfluß starker Säure und erhöhter Temperatur stattgefunden haben. Eine plausible Reaktionsmöglichkeit für das aus XV unter drastischeren Bedingungen primär entstandene

¹⁴⁾ In einer analogen Reaktionsfolge erhielten wir aus V und 3-Benzoyloxy-propylmagnesiumchlorid XIV ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ statt $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$) und daraus durch Wasserabspaltung den Benzyläther von XV, der beim Kochen mit Bromwasserstoffsäure ebenfalls XVII lieferte (vgl. Versuchsteil).

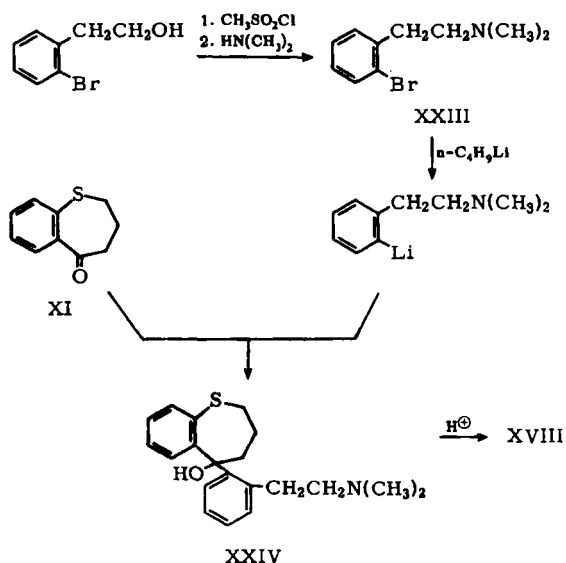
Kation XXI sahen wir in der intramolekularen Alkylierung des Schwefels zur Sulfoniumverbindung XXII. Das Kalottenmodell zeigt, daß ein solcher Ringschluß durch die starke Winkelung zwischen der C=C-Doppelbindung der Seitenkette und den beiden Benzolringen sterisch sehr gut möglich ist; die PITZER-Spannung im 9-Ring wird durch den Schwefel und die beiden Doppelbindungen verringert.

Formelschema 5



Es ist bekannt, daß sich solche Sulfoniumverbindungen leicht in Sulfid und Alkylhalogenid spalten lassen¹⁵⁾. Im Falle von XXII kann man erwarten, daß der Angriff des Bromid-Ions bevorzugt unter Aufspaltung des ursprünglichen Thiocinringes zu XVII führt, da das neu gebildete 2,3-Dihydro-1-benzothiepin-System gegenüber dem starren und etwas gespannten Achtring-System von XV sicherlich energetisch begünstigt ist.

Formelschema 6



¹⁵⁾ H. v. HALBAN, Z. physik. Chem. 67, 129 [1909].

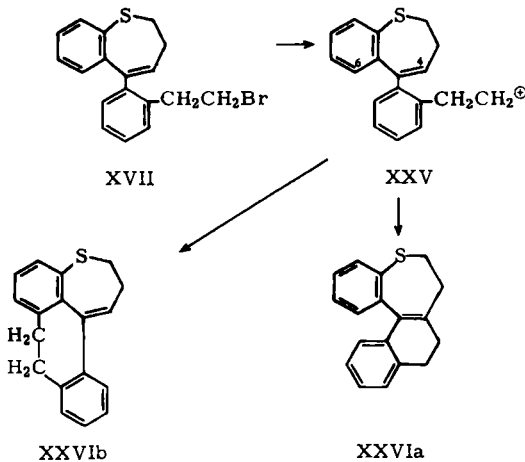
Demnach besitzt XVIII die Struktur des 5-[2-(2-Dimethylamino-äthyl)-phenyl]-2,3-dihydro-1-benzothiepins, und die oben beschriebenen Umsetzungen sind gemäß Formelschema 4 zu formulieren. Ein eindeutiger Strukturbeweis für XVIII wurde durch unabhängige Synthese erbracht (Formelschema 6).

2-[2-Brom-phenyl]-äthanol (vgl. Formelschema 1) wurde über sein Mesylat in die Dimethylaminoverbindung XXIII übergeführt. XXIII bildete mit Magnesium in glatter Reaktion eine Grignard-Verbindung, die aber bei der Umsetzung mit XI nicht zur Addition, sondern zur Enolisierung führte; denn bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurden nur XI und β -Dimethylamino-äthylbenzol isoliert. Dagegen reagierte die entsprechende lithiumorganische Verbindung (aus XXIII und *n*-Butyllithium) in mäßiger Ausbeute zu dem gewünschten XXIV, das bei der Wasserabspaltung XVIII lieferte. Dieses Produkt war mit dem nach Formelschema 4 gewonnenen XVIII in jeder Hinsicht identisch.

Eine Diskrepanz in den IR-Spektren der auf beiden Wegen hergestellten Hydrochloride führte zu einer weiteren Stärkung des Identitätsbeweises, als wir nachweisen konnten, daß es sich um zwei verschiedene Modifikationen derselben Verbindung handelte. Jede Form ließ sich nämlich bei der Kristallisation aus Isopropylalkohol durch Animpfen mit der zweiten Form in diese überführen.

Schließlich möchten wir noch ein Nebenprodukt erwähnen, das bei der Darstellung des Bromids XVII gefunden wurde. XVII konnte nie in reiner Form isoliert werden, da es (nach Bromanalyse) stets 50–70% bromfreie Nebenprodukte vom gleichen Siedepunkt enthielt. Nach der Umsetzung des Gemisches mit Dimethylamin zu XVIII wurden die Neutralstoffe abgetrennt und mit Ligroin kristallisiert. Wir erhielten eine Verbindung $C_{18}H_{16}S$ (XXVI), die wir uns auf folgendem Wege entstanden denken:

Formelschema 7



XVII (oder eine Vorstufe davon, vgl. Formelschema 5) geht in das Kation XXV über, das die Position 4 oder 6 des 2,3-Dihydro-1-benzothiepin-Systems unter Ring-schluß angreift und sich durch Abspaltung eines Protons zu XXVIa bzw. b stabilisiert. Im Kernresonanzspektrum sieht man nur aromatische und paraffinische Protonen

(Verhältnis 1:1), dagegen kein olefinisches Proton. Aus diesem Grunde möchten wir Formel XXVIa den Vorzug geben. Dehydrierungsversuche mit Chloranil oder Palladium/Kohle waren bisher ohne Erfolg. Auffallend ist das UV-Spektrum von XXVIa (λ_{\max} 223 m μ ($\log \epsilon$ 4.43), 227 (4.43), 264 (4.10), 323 (2.65)), das sich stark von dem von XVIII unterscheidet. Auch hier äußert sich wieder die in dieser Verbindungsklasse öfter beobachtete starke Abhängigkeit des UV-Spektrums von konformativen Einflüssen.

Herrn Dr. H. SPINGLER sind wir für die Hilfe bei der Aufnahme und der Auswertung der Spektren zu großem Dank verpflichtet. Ebenso danken wir Herrn Dr. W. BRÜGEL von der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG für die Aufnahme der NMR-Spektren und Herrn Dr. F. KAISER für die Chromatogramme.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

1. Ausgangsstoffe

o-Brom-benzylbromid wurde in Anlehnung an die Vorschrift von R. L. LETSINGER und J. H. SKOOG¹⁶⁾ durch Zutropfen von Brom zu siedendem *o*-Brom-toluol unter UV-Bestrahlung und zweimalige Destillation des Reaktionsproduktes gewonnen. Sdp.₁₅ 125–130°.

o-Brom-benzylcyanid¹⁷⁾: Man löst 80 g Natriumcyanid in 94 ccm warmem Wasser, fügt 133 ccm Äthanol zu und läßt unter Rühren die Lösung von 332 g *o*-Brom-benzylbromid in 332 ccm Äthanol innerhalb von 8 Min. zulaufen (lebhaft Reaktion!). Man kocht nochmals auf, läßt abkühlen, saugt abgeschiedenes NaBr ab und dampft das Filtrat i. Vak. ein. Zum Rückstand gibt man 100 ccm Wasser, äthert aus, trocknet die Ätherlösung, destilliert und erhält 217 g (83%) *o*-Brom-benzylcyanid vom Sdp.₁₆ 143–145°.

o-Brom-phenylelessigsäure-äthylester: Zu 200 g *o*-Brom-benzylcyanid in 800 ccm Äthanol tropft man 200 ccm konz. Schwefelsäure und kocht 4 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen gießt man auf Eis, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht dieses mit Wasser, trocknet und destilliert. Man erhält 208 g (84%) *o*-Brom-phenylelessigsäure-äthylester vom Sdp.₁₇ 145–148°.

C₁₀H₁₁BrO₂ (243.1) Ber. C 49.40 H 4.56 Br 32.87 Gef. C 49.69 H 4.63 Br 32.56

2-[2-Brom-phenyl]-äthanol: 223 g (0.918 Mol) *o*-Brom-phenylelessigsäure-äthylester in 1000 ccm absol. Äther tropft man zu der siedenden Lösung von 30 g LiAlH₄ in 1000 ccm Äther und kocht 3 Stdn. unter Rückfluß. Man zersetzt mit Wasser, säuert mit 2*n* HCl an und extrahiert mit Äther, den man mit NaCl-Lösung wäscht, trocknet und eindampft. Der Rückstand liefert bei der Destillation 175 g (95%) 2-[2-Brom-phenyl]-äthanol vom Sdp.₁₂ 135–137°. Das Produkt konnte trotz mehrfacher Destillation nicht analysenrein erhalten werden.

2-[2-Brom-phenyl]-äthylbromid: Zu 269 g (1.34 Mol) 2-[2-Brom-phenyl]-äthanol tropft man 180 g Phosphortribromid und erhitzt 3 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad. Dann gießt man auf Eis, äthert aus, wäscht den Äther mit NaHCO₃-Lösung, trocknet und destilliert. Ausb. 328 g (92%) 2-[2-Brom-phenyl]-äthylbromid.

C₈H₈Br₂ (263.9) Ber. C 36.41 H 3.05 Gef. C 36.66 H 3.05

*) Herrn W. WINTER danken wir für seine experimentelle Mitarbeit.

¹⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. 77, 5176 [1955].

¹⁷⁾ vgl. C. L. JACKSON und A. W. WHITE, Amer. chem. J. 2, 316 [1880]; W. WISLICENUS und M. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 2235 [1910].

2-[2-Phenylmercapto-äthyl]-brombenzol (III, Br statt CO₂H): Man löst 14.8 g Natrium in 600 ccm absol. Äthanol, tropft zuerst 69.6 g Thiophenol, dann 166 g 2-[2-Brom-phenyl]-äthylbromid zu und kocht 7 Stdn. unter Rückfluß. Den größten Teil des Äthanols zieht man i. Vak. ab, versetzt mit Wasser und äthert aus. Die Ätherlösung wäscht man mit 2n NaOH, dann mit NaCl-Lösung, trocknet und dampft ein. Der Rückstand liefert bei der Destillation 169 g (91%) 2-[2-Phenylmercapto-äthyl]-brombenzol vom Sdp._{0.1} 142–147°.

C₁₄H₁₃BrS (293.2) Ber. C 57.35 H 4.47 Br 27.25 Gef. C 57.67 H 4.42 Br 26.66

2-[2-Phenylmercapto-äthyl]-benzoesäure (III)

a) Man bereitet aus 2-[2-Phenylmercapto-äthyl]-brombenzol in 120 ccm absol. Äther und 18 g Magnesiumspänen eine Grignard-Lösung und gießt sie auf Trockeneis. Die Säure wird auf übliche Weise isoliert und aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 50.3 g (80%) III vom Schmp. 93–93.5°.

C₁₅H₁₄O₂S (258.3) Ber. C 69.75 H 5.46 S 12.41 Gef. C 69.77 H 5.75 S 12.00

b) Aus *o*-Vinyl-benzoesäure: 1.5 g *o*-Vinyl-benzoesäure, 1.0 g Thiophenol und 1 Körnchen Benzoylperoxid werden 4 Stdn. auf 120° erhitzt. Die nach dem Abkühlen gebildeten Kristalle werden abgesaugt, mit eiskaltem Äther gewaschen und aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält 1.3 g (52%) vom Schmp. 89–92.5°; mit dem nach a) hergestellten Produkt ergibt sich keine Schmelzpunktsdepression.

o-Vinyl-benzoesäure¹⁸⁾: Man löst 5 g Natrium und 1 Spatelspitze FeCl₃ in 300 ccm flüssigem Ammoniak, gibt unter Rühren 36 g (0.10 Mol) Triphenylmethylphosphoniumbromid zu und danach 15 g (0.10 Mol) Phthalaldehydsäure. Nach Verdampfen des Ammoniaks fügt man 200 ccm absol. Äther zu, kocht 5 Stdn. unter Rückfluß, zersetzt dann mit Wasser, säuert mit 6n H₂SO₄ an, äthert aus und dampft die Ätherlösung ein. Den Rückstand löst man in Methylenchlorid und extrahiert mit 2n NaOH (aus der Methylenchloridphase isoliert man 8.3 g (29%) Triphenylphosphinoxid). Die wäbr. Phase wird angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Dieses dampft man ein und kristallisiert den Rückstand aus Cyclohexan/Benzol und aus Benzol um. Ausb. 2.1 g (14%) *o*-Vinyl-benzoesäure vom Schmp. 89–91°.

c) Aus Isochromanon: Man löst 2.3 g (0.10 g-Atom) Na in 75 ccm absol. Äthanol, gibt 11 g (0.10 Mol) Thiophenol zu, erhitzt zum Sieden und tropft die Lösung von 14.8 g (0.10 Mol) Isochromanon¹⁹⁾ in 15 ccm Äthanol zu. Anschließend kocht man 7 Stdn. unter Rückfluß, zieht das Äthanol i. Vak. ab und isoliert die Säure auf übliche Weise. Aus Cyclohexan Ausb. 16.4 g (63%) III vom Schmp. 89–91°; mit dem nach a) hergestellten Produkt ergibt sich keine Schmelzpunktsdepression.

2-[2-Phenylmercapto-äthyl]-benzoylchlorid (Säurechlorid von III): 12.9 g (50.0 mMol) III und 17 ccm Thionylchlorid werden 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man zieht das überschüss. Thionylchlorid ab, destilliert den Rückstand und erhält 10.1 g (73%) Säurechlorid von III vom Sdp._{0.01} 150–163°.

C₁₅H₁₃ClOS (276.8) Ber. Cl 12.76 Gef. Cl 12.88

2-[2-Phenyl-äthylmercapto]-benzoesäure (IVb): Man löst 43.8 g (1.90 g-Atom) Na in 1000 ccm Methanol, gibt 320.4 g (1.90 Mol) Thioallylsäure-methylester, dann langsam 352.0 g (1.90 Mol) β-Phenäthylbromid zu und kocht 4 Stdn. unter Rückfluß. Dann versetzt man mit Wasser, äthert aus, trocknet und destilliert. Man erhält 466.8 g (90%) 2-[2-Phenyl-äthylmercapto]-benzoesäure-methylester (IVa) vom Sdp._{0.3} 194°.

C₁₆H₁₆O₂S (272.4) Ber. C 70.55 H 5.92 S 11.78 Gef. C 70.25 H 5.71 S 12.2

¹⁸⁾ vgl. W. J. DALE, L. STARR und C. W. STROBEL, J. org. Chemistry **26**, 2225 [1961].

¹⁹⁾ J. COLONGE und P. BOISDE, Bull. Soc. chim. France **1956**, 1337.

Zu der heißen Lösung von 244 g KOH in 2.4 l Methanol gibt man 487.1 g des oben beschriebenen Esters und kocht 3 Stdn. unter Rückfluß. Man zieht das Methanol i. Vak. weitgehend ab, versetzt mit Wasser, äthert aus, säuert dann die wäßr. Phase mit Schwefelsäure an und extrahiert mit Äther, den man mit NaCl-Lösung wäscht. Man trocknet, dampft ein und erhält 454 g (98%) IVb vom Schmp. 119–122°, das direkt zur Ringschlußreaktion eingesetzt werden kann. Zur Analyse wird aus Benzol umkristallisiert, Schmp. 123°.

$C_{15}H_{14}O_2S$ (258.4) Ber. C 69.74 H 5.46 S 12.41 Gef. C 69.91 H 5.36 S 12.6

2-[2-Phenyl-äthylmercapto]-benzoesäurechlorid (Säurechlorid von IVb): 25.8 g (100 mMol) IVb und 35 ccm Thionylchlorid werden 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man zieht das Thionylchlorid i. Vak. ab, destilliert den Rückstand und erhält 22.6 g (81%) Säurechlorid von IVb vom Sdp._{0.2} 191–196°.

$C_{15}H_{13}ClOS$ (276.8) Ber. Cl 12.76 Gef. Cl 13.03

2. Darstellung der Ketone

7.12-Dihydro-6H-dibenzo[b,e]thiocinon-(12) (V)

a) Aus IVb: 1.32 kg Polyphosphorsäure werden im Ölbad auf 110° Außentemperatur erhitzt. Man trägt 243 g (0.94 Mol) IVb ein und rührt 40 Min. bei 110° weiter. Dann gießt man auf Eis, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht dieses mit NaHCO₃-Lösung und trocknet. Man zieht das Lösungsmittel ab, kristallisiert den Rückstand aus Diäthylketon um und erhält 113 g (50%) V vom Schmp. 149–150°. Die Mutterlaugen liefern weiteres, unreines V. Bei kleineren Ansätzen werden bis zu 70% V gewonnen.

$C_{15}H_{12}OS$ (240.3) Ber. C 74.96 H 5.04 S 13.34

Gef. C 74.92 H 5.14 S 13.4 Mol.-Gew. 241 (nach RAST in Campher)

IR (KBr): 1628/cm (C=O).

UV (CH₃OH): λ_{\max} 255 m μ (log ϵ 4.12).

b) Aus dem Säurechlorid von IVb: Man löst 13.9 g (50.0 mMol) des Säurechlorids von IVb in 20 ccm Schwefelkohlenstoff und 20 ccm Nitrobenzol, gibt 8 g (60 mMol) AlCl₃ zu und rührt 3 Stdn. bei Raumtemperatur. Dann zersetzt man mit Wasser und konz. Salzsäure, äthert aus, wäscht den Ätherextrakt mit Natriumcarbonatlösung, trocknet, dampft ein und zieht das Nitrobenzol bei 50° i. Hochvak. ab. Aus Diäthylketon Ausb. 5.2 g (43%) V vom Schmp. 140–148°.

c) Aus III: 70 g Polyphosphorsäure werden auf 105° erhitzt. Man trägt 12.9 g (50.0 mMol) III ein und rührt anschließend 2 Stdn. bei 110° weiter. Dann gießt man in Eiswasser, extrahiert mit viel Äther, den man filtriert, mit Natriumcarbonatlösung wäscht, trocknet und eindampft. Den Rückstand verreibt man mit wenig Essigester, saugt den kristallinen Rückstand ab und erhält 2 g eines Gemisches vom Schmelzbereich 140–180°. Durch Auskochen mit Aceton und Chromatographie an basischem Aluminiumoxid (Woelm) in Benzol zerlegt man es in eine leichter lösliche, schneller laufende Komponente V und in das schwerlösliche IX. Man erhält 1.1 g (9.2%) V vom Schmp. 145–149°, das nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem nach a) gewonnenen Produkt identisch ist, sowie 0.8 g (6.7%) IX vom Schmp. 225–226°.

$(C_{15}H_{12}OS)_2$ (480.6) Ber. C 74.96 H 5.04 S 13.34 Gef. C 74.83 H 5.16 S 13.3

IR (KBr): 1657/cm (C=O). UV (CH₃OH): λ_{\max} 314 m μ (log ϵ 4.26). Mol.-Gew. (nach RAST in Campher) gef. 545 (Mittelwert; Abweichung vom ber. Wert + 13.5%). Die einzelnen Meßwerte streuten wegen der geringen Löslichkeit von IX stärker als üblich).

Reduktion von V: Man fügt die Lösung von 12 g (50.0 mMol) V in 100 ccm Tetrahydrofuran zur Lösung von 1.5 g Natriumborhydrid in 10 ccm 2n NaOH und 20 ccm Methanol und kocht 2 Stdn. unter Rückfluß. Dann versetzt man mit Wasser, äthert aus, trocknet, dampft ein und

erhält 12.2 g rohes 12-Hydroxy-7.12-dihydro-6H-dibenzo[b.e]thiocin, das aus Isopropylalkohol bei 109–110° schmilzt.

$C_{15}H_{14}OS$ (242.3) Ber. C 74.35 H 5.82 S 13.23 Gef. C 74.57 H 6.02 S 13.3

UV (CH₃OH): λ_{\max} 235 m μ (log ϵ 4.00), 262 (3.49), 268 (3.47), Schulter 273 (3.38).

Reduktion von IX zu X: Man fügt die Lösung von 120 mg (0.5 mMol) IX in 12 ccm Tetrahydrofuran zur Lösung von 0.2 g Natriumborhydrid in 1 ccm 2*n* NaOH und 2 ccm Methanol, kocht 1 Stde. unter Rückfluß, fügt 2 Spatelspitzen Natriumborhydrid zu und kocht weitere 2 Stdn. Dann versetzt man mit Wasser und äthert aus. Der Äther wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 98 mg (80%) X vom Schmp. 232–234° (Xylol).

$(C_{15}H_{14}OS)_2$ (484.6) Ber. C 74.35 H 5.82 S 13.23 Gef. C 74.05 H 5.91 S 12.5

UV (CH₃OH): λ_{\max} 260 m μ (log ϵ 4.12).

Beständigkeit von V gegen HBr: 5.0 g V in 50 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure werden 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Dann gießt man in Wasser, extrahiert mit Äther und isoliert aus dem Äther 1.7 g stark verunreinigtes V vom Schmp. 124–137°. Die wäbr. Phase wird mit NaHCO₃ abgestumpft und ausgeäthert. Man erhält 1.9 g V vom Schmp. 146–150°. Gesamtausb. 2.5–3.0 g (50–60%).

Bei Raumtemperatur und bei 50° ist V gegen HBr beständig.

3. Basisch substituierte Derivate des Dibenzo[b.e]thiocins

12-Hydroxy-12-[3-dimethylamino-propyl]-7.12-dihydro-6H-dibenzo[b.e]thiocin (XIII): Man bereitet aus 1.9 g (80 mg-Atom) Mg, 9.7 g (80 mMol) 3-Dimethylamino-propylchlorid und 20 ccm absol. Tetrahydrofuran eine Grignard-Lösung und tropft dazu die heiße Lösung von 12 g (50 mMol) V in 60 ccm heißem Tetrahydrofuran. (Man kann V auch in fester Form portionsweise eintragen.) Anschließend wird 1 Stde. gerührt, dann mit Wasser und gesätt. Ammoniumchloridlösung zersetzt und ausgeäthert. Der Äther wird mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Man erhält 14.5 g (93%) XIII vom Schmp. 135–139°. Aus Isopropylalkohol Schmp. 139–141°.

$C_{20}H_{25}NOS$ (327.5) Ber. C 73.35 H 7.70 N 4.27 Gef. C 73.51 H 7.40 N 4.28

UV (CH₃OH): Schulter 264 m μ (log ϵ 2.95), λ_{\max} 268 (2.96), Schulter 278 (2.82).

12-[3-Dimethylamino-propyliden]-7.12-dihydro-6H-dibenzo[b.e]thiocin (IIa): Aus XIII erhält man je nach Reaktionsbedingungen ein Gemisch von IIa und Substanz A. Das Verhältnis beträgt unter den üblichen Bedingungen (1stdg. Kochen mit 6*n* alkohol. HCl) ca. 70:30, beim Kochen mit 6*n* HCl ca. 45:55; beim mehrtägigen Stehenlassen bei Raumtemperatur mit einem geringen Überschuß von 1*n* HCl oder in Acetylchlorid ist nur eine Spur Substanz A chromatographisch nachweisbar. Dem Verfahren mit 1*n* HCl wurde der Vorzug gegeben, da hierbei der größte Teil des fast reinen IIa als Hydrochlorid direkt aus der Lösung auskristallisiert. Die Mutterlauge liefert bei der Aufarbeitung über die Base ein an Substanz A angereichertes Gemisch. Durch Umkristallisieren aus Isopropylalkohol kann man IIa anreichern.

a) Aus XIII: 81.7 g (0.25 Mol) XIII werden in 327 ccm 1*n* HCl gelöst und 3–7 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen (man muß manchmal mit IIa-Hydrochlorid animpfen). Dann saugt man die ausgeschiedenen Kristalle ab und kristallisiert sie aus Isopropylalkohol um. Man erhält 54.7 g (63%) IIa-Hydrochlorid vom Schmp. 212–214°, die chromatographisch fast frei von Verbindung A sind.

$C_{20}H_{24}NS]Cl$ (346.0) Ber. C 69.42 H 6.99 Cl 10.25 N 4.05 S 9.27

Gef. C 69.45 H 6.82 Cl 10.16 N 4.04 S 9.15

UV (CH₃OH): λ_{\max} 230 m μ (log ϵ 4.24), Stufe 262 (3.79).

Die wäbr. Mutterlauge macht man alkalisch, extrahiert mit Äther, trocknet die Ätherlösung und fällt das Hydrochlorid, welches man aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhält 14.6 g (16.8%) eines Gemisches der Hydrochloride von IIa und A vom Schmp. 204–205°. Gesamtausb. 80%.

Eine Probe des Gemisches der freien Basen wird an basischem Aluminiumoxid (Woelm) mit CHCl_3 chromatographiert, wobei es gelingt, einige Fraktionen des schneller laufenden IIa völlig isomerenfrei zu erhalten. Das daraus bereitete Hydrochlorid schmilzt bei 212–214° (aus Isopropylalkohol).

b) *Aus XX*: Man erhitzt das Gemisch von 16.3 g (45.0 mMol) *XX* in 10 ccm THF und 14.1 g (315 mMol) *Dimethylamin* in 50 ccm absol. Äthanol im Autoklaven 8 Stdn. bei einer Außentemperatur von 90°, dampft dann zur Trockne ein, trennt wie üblich in neutrale und basische Anteile und destilliert die Base. Ausb. 11.6 g (83%) *Ila* vom Sdp._{0.05} 170–175°. Das *Hydrochlorid* (9.6 g, 62%) vom Schmp. 208–210° (aus Isopropylalkohol) ergibt mit dem nach a) hergestellten Produkt keine Schmelzpunktsdepression und ist nach IR- und UV-Spektrum mit ihm identisch.

c) *Aus IId*: Zur siedenden Suspension von 0.62 g LiAlH_4 in 24 ccm absol. Äther tropft man die Lösung von 4.6 g *IId* in 12.5 ccm Äther und kocht 3 Stdn. unter Rückfluß. Man zersetzt mit Wasser und verd. Salzsäure, äthert aus, macht die wäbr. Phase stark natronalkalisch und äthert aus. Diese Ätherlösung trocknet man und fällt das Hydrochlorid. Man erhält 3.5 g (83%) *Ila-Hydrochlorid* vom Schmp. 208° (aus Isopropylalkohol), das mit dem nach a) hergestellten Produkt nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch ist.

Man erhält das gleiche Resultat unabhängig davon, ob *IId* ursprünglich aus IIa oder *IId* hergestellt wurde.

d) *Aus IIE mit Formalin/NaBH₄*: 0.88 g (3.0 mMol) *IIE*, 0.67 g 40-proz. *Formalin*-Lösung und 20 ccm Äthanol läßt man 3 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und gießt dann in die Lösung von 2.0 g NaBH_4 in 10 ccm 50-proz. wäbr. Methanol ein. Nach 30 Min. extrahiert man mit Äther, trocknet diesen und fällt das Hydrochlorid. Man erhält 0.70 g (70%) *Ila-Hydrochlorid* vom Schmp. 205–206°, das mit dem nach a) hergestellten Produkt nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch ist.

e) *Aus IIE nach Wallach-Leuckart*: Man erhitzt die Lösung von 0.50 g (1.5 mMol) *IIE* in 0.33 ccm *Ameisensäure* und 0.51 ccm 40-proz. *Formalin*-Lösung 1 Stde. zum Sieden, verdünnt mit Wasser, macht alkalisch und nimmt in Äther auf. Aus der getrockneten Ätherlösung fällt man das Hydrochlorid und kristallisiert es aus Isopropylalkohol um. Man erhält 0.30 g (60%) *Ila-Hydrochlorid* vom Schmp. 210°, das mit dem nach a) hergestellten Produkt nach IR-Spektrum und Misch-Schmp. identisch ist.

12-[3-Methylbenzylamino-propyliden]-7.12-dihydro-6H-dibenzo[b,e]thiocin (IIb): Aus 4.8 g (0.20 g-Atom) *Mg-Spänen*, einigen Tropfen Methyljodid, 39.6 g (0.20 Mol) *Methyl-[3-chlor-propyl]-benzylamin* und 60 ccm absol. THF bereitet man wie üblich eine Grignard-Lösung und tropft dazu die heiße Lösung von 24 g (0.10 Mol) *V* in 100 ccm THF. Anschließend kocht man 3 Stdn. unter Rückfluß, gibt dann 60 ccm 6*n* HCl zu und kocht 1/2 Stde. unter Rückfluß. Man fügt Äther zu, trennt die wäbr. Phase ab, stellt sie alkalisch und äthert aus (evtl. ausgefallenes, schwerlösliches Hydrochlorid muß durch Schütteln mit 2*n* NaOH und CH_2Cl_2 in Lösung gebracht werden). Die organische Phase wird getrocknet, eingedampft und der Rückstand destilliert. Man erhält 17.4 g (45%) *Iib* vom Sdp._{0.15} 220–229°. Das aus Äther gefällte *Hydrochlorid* schmilzt bei 225–228° (aus Isopropylalkohol).

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NS}[\text{Cl}]$ (422.0) Ber. C 74.00 H 6.69 Cl 8.40 N 3.32 S 7.60

Gef. C 74.09 H 7.04 Cl 8.29 N 3.31 S 7.65

UV (CH_3OH): λ_{max} 230 m μ (log ϵ 4.23), 261 (3.80).

Analog erhält man (ohne Isolierung von Zwischenprodukten) aus *V* und 3-Piperidino-propylmagnesiumchlorid 12-[3-Piperidino-propyliden]-7.12-dihydro-6*H*-dibenzo[*b,e*]thiocin-hydrochlorid (IIc-Hydrochlorid); Ausb. 54%, Schmp. 187° (aus Isopropylalkohol).

$C_{23}H_{28}NS]Cl$ (386.0) Ber. C 71.56 H 7.31 Cl 9.19 N 3.63 S 8.31
Gef. C 71.33 H 7.49 Cl 9.25 N 3.56 S 8.6

Versuche zur Isomerisierung von IIa: 100 mg eines Gemisches der Hydrochloride von *IIa* und *A* mit dem Isomerenverhältnis ca. 70:30 wurden in 5 ccm 6*n* HCl 2 bzw. 9 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Laut Chromatogramm verschob sich dabei das Isomerenverhältnis zuerst auf ca. 50:50, dann geringfügig auf ca. 40:60. Gleichzeitig trat starke Zerstörung der Substanz ein. Ebenso führten Isomerisierungsversuche durch Bestrahlung der Basen mit UV-Licht, durch Destillation der Basen mit Spuren Jod oder durch Erhitzen der Basen oder Hydrochloride in reiner Form oder in Lösung auf 250° zu keiner nennenswerten Isomeren-Verschiebung, sondern zu weitgehender Zersetzung.

12-[3-(Methyl-äthoxycarbonyl-amino)-propyliden]-7.12-dihydro-6*H*-dibenzo[*b,e*]thiocin (*IId*)

a) Aus *IIa*: 16.3 g (52.7 mMol) *IIa*, 17.2 g (158 mMol) Chlorameisensäure-äthylester und 66 ccm absol. Xylol werden 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man versetzt mit Äther und verd. Salzsäure, trennt die organische Phase ab, trocknet sie und destilliert. Ausb. 15.5 g (80%), Sdp._{0.5} 223–230°.

Ähnliche Ausbeuten erhält man beim Stehenlassen des Ansatzes in Benzol 24 Stdn. bei Raumtemperatur.

b) Aus *IIb*: Durch 6stdg. Kochen von 28 g (73 mMol) *IIb*, 23.6 g Chlorameisensäure-äthylester und 60 ccm Benzol und Aufarbeiten wie oben erhält man 18.9 g (70.5%) *IId*.

$C_{22}H_{26}NO_2S$ (368.5) Ber. C 71.70 H 7.11 S 8.70 Gef. C 71.85 H 7.11 S 8.2

UV (CH₃OH): λ_{max} 231 m μ (log ϵ 4.22), 263 (3.79).

12-[3-Methylamino-propyliden]-7.12-dihydro-6*H*-dibenzo[*b,e*]thiocin (*IIe*): 50.4 g (136 mMol) *IId*, 136.5 g gepulvertes KOH und 500 ccm Äthanol kocht man 5 Stdn. unter Rückfluß. Man dampft ein, löst den Rückstand in Wasser und Äther und trennt wie üblich in neutrale und basische Anteile. Das Neutralprodukt besteht aus 15.8 g Ausgangsmaterial, das man erneut wie oben mit alkohol. Kalilauge verkocht und aufarbeitet. Man erhält dabei insgesamt 35.1 g rohes *IIe* vom Sdp._{0.6} 215–220°. Das aus Äther gefällte Hydrochlorid kristallisiert man 2–3 mal aus Isopropylalkohol um und erhält 18.5 g (46%) analysenreines *IIe*-Hydrochlorid vom Schmp. 185–188°.

$C_{19}H_{22}NS]Cl$ (331.9) Ber. C 68.75 H 6.68 Cl 10.68 S 9.66
Gef. C 68.55 H 6.69 Cl 10.68 S 9.75

UV (CH₃OH): λ_{max} 230 m μ (log ϵ 4.23), Schulter 263 (3.77).

Beständigkeit von IIe gegen HBr: 1.0 g *IIe*-Hydrochlorid in 6 ccm Eisessig und 3 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure werden 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man gießt in Wasser, macht alkalisch, äthert aus, trocknet die Ätherlösung und fällt das Hydrochlorid; Ausb. 0.7 g, Schmp. 149–156°. Zweimaliges Umkristallisieren aus Isopropylalkohol liefert unter starken Verlusten ein Produkt vom Schmp. 192–197°, das mit authent. *IIe*'-Hydrochlorid nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch ist.

*Isomeres von 12-[3-Methylamino-propyliden]-7.12-dihydro-6*H*-dibenzo[*b,e*]thiocin (*IIe'*)*: Man kocht die Lösung von 15.5 g (42 mMol) *IId* in 93 ccm Eisessig und 46 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure 3 Stdn. unter Rückfluß, gießt in Eiswasser und extrahiert mit Äther. Man macht die wäbr. Phase alkalisch, extrahiert mit Äther, trocknet und destilliert. Ausb.

7.8 g (63.5%) rohes *Ile'* vom Sdp._{0,5} 181–187°. Das aus Äther gefällte *Hydrochlorid* wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert und schmilzt bei 193–194°. Ausb. 4.8 g (34%).

$C_{19}H_{22}NSCl$ (331.9) Ber. C 68.75 H 6.68 Cl 10.68 N 4.22
Gef. C 68.37 H 6.79 Cl 10.81 N 4.07

UV (CH₃OH): λ_{\max} 227 m μ (log ϵ 4.26), 268 (3.78).

Bei Verwendung von konz. Salzsäure anstelle von Bromwasserstoffsäure erhält man überwiegend *IId* zurück.

Isomeres von 12-[3-Dimethylamino-propyliden]-7.12-dihydro-6H-dibenzo[b.e]thiocin (IIa'): 1.0 g *Ile'* wird in 0.94 ccm 40-proz. *Formalin* und 47 ccm Äthanol gelöst. Man gibt 1.5 ccm 2*n* NaOH zu und läßt 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dazu gibt man die Lösung von 4.7 g NaBH₄ in 47 ccm 50-proz. wäbr. Methanol, läßt 20 Stdn. stehen und extrahiert mit Äther. Man trocknet die Ätherlösung, fällt das Hydrochlorid und erhält 1.0 g (96%) *IIa'*-*Hydrochlorid* vom Schmp. 180–186°. Zweimaliges Umkristallisieren aus Isopropylalkohol liefert ein Produkt vom Schmp. 192–195°, das mit *IIa*-Hydrochlorid eine Schmelzpunktsdepression gibt und nach dem IR-Spektrum davon verschieden ist.

$C_{20}H_{24}NSCl$ (346.0) Ber. C 69.42 H 6.99 Cl 10.25 Gef. C 68.82 H 6.95 Cl 10.24

UV (CH₃OH): λ_{\max} 230 m μ (log ϵ 4.25) (breite Stufe), 268 (3.77).

Das gleiche Produkt erhält man in 27-proz. Reinausb. bei der WALLACH-LEUCKART-Methylierung von *Ile'* mit *Formaldehyd/Ameisensäure* (vgl. *IIa*, Methode e).

4. Umlagerung von Dibenzo[b.e]thiocin-Derivaten

12-[3-Hydroxy-propyliden]-7.12-dihydro-6H-dibenzo[b.e]thiocin (XV): Mit 8.1 g (337 mg-Atom) *Mg-Spänen*, 50 ccm absol. Äther und einigen Tropfen Methyljodid bringt man eine Grignard-Reaktion in Gang, tropft dazu unter Rückfluß die Lösung von 49.5 g (328 mMol) *3-tert.-Butyloxy-propylchlorid* (oder 328 mMol *3-tert.-Butyloxy-propylbromid*)²⁰⁾ in 100 ccm Äther und kocht noch 2 Stdn. nach. Dann trägt man unter kräftigem Rühren 36 g (0.15 mMol) *V* portionsweise ein, kocht noch $\frac{3}{4}$ Stdn. unter Rückfluß und zersetzt mit NH₄Cl-Lösung. Man extrahiert mit Äther, dampft ein, löst den Rückstand in 160 ccm ca. 6*n* alkohol. HCl und kocht 1 Stde. unter Rückfluß. Dann zieht man das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Wasser und Äther auf, wäscht diesen mit NaCl-Lösung, trocknet und destilliert. Ausb. 34.7 g rohes *XV* vom Sdp._{0,15} 194–201°, nach Verreiben mit Ligroin 30.6 g (72.5%) vom Schmp. 72–74°.

$C_{18}H_{18}OS$ (282.4) Ber. C 76.55 H 6.42 S 11.36 Gef. C 76.57 H 6.44 S 11.6

UV (CH₃OH): λ_{\max} 229 m μ (log ϵ 4.26), 264 (3.80).

12-[3-Benzoyloxy-propyliden]-7.12-dihydro-6H-dibenzo[b.e]thiocin (XV, C₆H₅CH₂O statt OH): Aus 1.82 g (75 mg-Atom) *Mg-Spänen*, einigen Körnchen Jod, 14 g (75 mMol) [*3-Chlor-propyl*]-benzyläther und 100 ccm absol. Äther bereitet man wie üblich eine Grignard-Lösung, gibt 12 g (50 mMol) festes, fein gepulvertes *V* in Portionen zu und erhitzt anschließend 5 Stdn. zum Sieden. Dann zersetzt man mit verd. Salzsäure, äthert aus und dampft die Ätherlösung ein. Den Rückstand (XIV, C₆H₅CH₂O— statt (CH₃)₃CO—) löst man in 100 ccm 6*n* alkohol. HCl, kocht 1 Stde. unter Rückfluß, versetzt mit Wasser, äthert aus, trocknet und destilliert. Ausb. 13.7 g (73%), Sdp._{0,05} 208–210°. Die Analyse ergab trotz mehrfacher Destillation etwas zu tiefe C-Werte.

$C_{25}H_{24}OS$ (372.5) Ber. C 80.60 H 6.49 S 8.61 Gef. C 79.80 H 6.30 S 8.7

UV (CH₃OH): λ_{\max} 227 m μ (log ϵ 4.28), 265 (3.83).

²⁰⁾ Darstellung analog zu W. B. RENFROW, D. OAKES, C. LAUER und T. A. WALTER, J. org. Chemistry 26, 935 [1961]; Chlorid: Sdp. 152–155°, Bromid: Sdp. 168–169°.

12-[3-Methansulfonyloxy-propyliden]-7.12-dihydro-6H-dibenzo[b.e]thiocin (XX): Zur Lösung von 14.1 g (50.0 mMol) XV in 80 ccm absol. Pyridin tropft man bei 0–5° 11.4 g (100 mMol) Methansulfochlorid. Man rührt 30 Min. bei 0° weiter, erwärmt auf Raumtemperatur, läßt noch 1 Stde. stehen, gießt dann in Eiswasser, äthert aus, wäscht den Äther gründlich mit 2*n* HCl, dann Wasser, trocknet und dampft ein. Der Rückstand von 16.4 g rohem XX (IR: keine OH-Bande) wird direkt zur Umsetzung mit Aminen verwendet.

5-[2-(2-Chlor-äthyl)-phenyl]-2.3-dihydro-1-benzothiepin (XVI): 60 g (213 mMol) XV werden in 120 ccm Thionylchlorid 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Man zieht das überschüss. Thionylchlorid i. Vak. ab und destilliert den Rückstand. Ausb. 56 g (64%) XVI vom Sdp._{0.2} 205–210°.

C₁₈H₁₇ClS (300.8) Ber. C 71.86 H 5.69 Cl 11.79 Gef. C 72.14 H 5.74 Cl 11.77

UV (CH₃OH): Schulter 240 m μ (log ϵ 4.16).

Nach dem UV-Spektrum enthält XVI vermutlich noch eine kleine Menge des entsprechenden nicht umgelagerten Chlorids der Thiocinreihe; das dürfte auch der Grund sein dafür, daß man die daraus hergestellten Amine XVIII und XIX bis zur Schmelzpunktskonstanz stets mehrfach umkristallisieren muß.

5-[2-(2-Brom-äthyl)-phenyl]-2.3-dihydro-1-benzothiepin (XVII)

a) Aus XV: 10 g (35.4 mMol) XV werden in 60 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man gießt in Wasser, äthert aus, trocknet, dampft ein und destilliert den Rückstand. Ausb. 9.3 g Gemisch vom Sdp._{0.1} 197–211°. Nochmalige Destillation liefert 5.9 g eines Produktes vom Sdp._{0.05} 195–196°, das nach der Br-Analyse ca. 45% XVII enthält.

C₁₈H₁₇BrS (345.3) Ber. Br 23.14 Gef. Br 10.48

b) Aus XV (C₆H₅CH₂O statt OH): 11 g (29 mMol) XV (C₆H₅CH₂O statt OH) werden in 66 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Man gießt in Wasser, äthert aus, trocknet und dampft ein. Das Rohprodukt liefert bei der Umsetzung mit Dimethylamin 20–30% XVIII.

5-[2-(2-Dimethylamino-äthyl)-phenyl]-2.3-dihydro-1-benzothiepin (XVIII)

a) Aus XVI: 20 g XVI, 47.5 ccm Äthanol, 16 g Dimethylamin und 2.5 g NaJ werden im Autoklaven 8 Stdn. auf 80° erhitzt. Man dampft zur Trockne ein, säuert den Rückstand mit verd. Salzsäure an, äthert aus, stellt die wäßr. Phase alkalisch und extrahiert mit Äther. Die Ätherlösung wird getrocknet und destilliert. Aus dem Destillationsprodukt (14.7 g) wird das Hydrochlorid hergestellt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 10.3 g (44%) XVIII-Hydrochlorid, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol bei 228–230° schmilzt.

C₂₀H₂₄NS]Cl (345.9) Ber. C 69.42 H 6.99 Cl 10.25 N 4.05 S 9.27
Gef. C 69.11 H 7.25 Cl 10.15 N 3.98 S 9.25

UV (CH₃OH): λ_{\max} 247 m μ (log ϵ 4.2).

b) Aus XVII: 25 g des ca. 30-proz. XVII, 22 ccm THF, 22 g Dimethylamin und 110 ccm absol. Äthanol erhitzt man im Glasautoklaven 8 Stdn. auf dem Wasserbad. Man dampft das Lösungsmittel ab, säuert den Rückstand mit verd. Salzsäure an und extrahiert mit Äther (Neutralprodukt). Die saure wäßr. Phase wird alkalisch gemacht, ausgeäthert und der Ätherextrakt destilliert. Man erhält 5.8 g XVIII vom Sdp._{0.2} 196–201°. Das aus Äther gefällte Hydrochlorid wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert: Schmp. 228–232°, Ausb. 2.3 g. Es ist nach Misch-Schmp., IR- und UV-Spektrum identisch mit dem nach a) gewonnenen Produkt. Die Ätherlösung mit dem Neutralprodukt wird eingedampft. Der Rückstand wird destilliert

und liefert 13 g eines Produktes vom Sdp._{0.2} 173—183°, das man 2 mal aus Ligroin umkristallisiert. Ausb. 4.4 g *XXVI* vom Schmp. 99—101°.

$C_{18}H_{16}S$ (264.4) Ber. C 81.77 H 6.10 S 12.13 Gef. C 81.87 H 5.91 S 11.7

UV (CH₃OH): λ_{\max} 223 m μ (log ϵ 4.43), 227 (4.43), 264 (4.10), 323 (2.65).

Versuche zur Dehydrierung der Verbindung mit Chloranil oder Palladium/Kohle lieferten entweder Ausgangsmaterial oder Zersetzungsprodukte.

5-[2-(2-Methylamino-äthyl)-phenyl]-2.3-dihydro-1-benzothiepin (XIX)

a) Aus *XVI*: 30 g (0.10 mMol) *XVI*, 18.6 g *Methylamin* und 2.5 g NaJ werden im Autoklaven 8 Stdn. auf 80—90° erhitzt. Man dampft zur Trockne, nimmt in Wasser und CHCl₃ auf und filtriert vom Ungelösten ab (das Filtrat liefert nach umständlicher Aufarbeitung nur geringe Mengen *XIX*). Man erhält so 8.0 g (25%) *XIX-Hydrochlorid* vom Schmp. 248—251°. Zur Analyse kristallisiert man aus Isopropylalkohol um.

$C_{19}H_{22}NSCl$ (331.9) Ber. C 68.75 H 6.68 Cl 10.68 N 4.22 S 9.66
Gef. C 68.60 H 6.61 Cl 10.33 N 4.16 S 9.5

UV (CH₃OH): λ_{\max} 247 m μ (log ϵ 4.18).

b) Aus *XVII*: 20 g des ca. 30-proz. *XVII*, 13.4 g *Methylamin*, 85 ccm THF und 85 ccm absol. Äthanol werden im Glasautoklaven 6 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Man trennt wie üblich in neutrale und basische Anteile und erhält 5.7 g (33%) Rohbase vom Sdp._{0.2} 180—185°. Das aus Äther gefällte *Hydrochlorid* von *XIX* wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert: 2.0 g vom Schmp. 248—251°. Es ist mit dem unter a) hergestellten Produkt nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch.

5. Vergleichssynthese von *XVIII*

2-[2-Brom-phenyl]-äthylmesylat: Die Lösung von 40.2 g (200 mMol) *2-[2-Brom-phenyl]-äthanol* in 230 ccm absol. Pyridin kühlt man auf 0° und tropft langsam 32.4 g *Methansulfonchlorid* zu. Anschließend rührt man 30 Min. bei dieser Temperatur und dann 1 Stde. bei Raumtemperatur. Man gießt auf Eis und extrahiert mit Äther, den man mehrmals mit 2*n* HCl und Wasser wäscht, über CaCl₂ trocknet und eindampft. Der Rückstand wird destilliert und liefert 50.4 g (90%) *2-[2-Brom-phenyl]-äthylmesylat*, Sdp._{0.2} 140—142°.

$C_9H_{11}BrO_3S$ (279.2) Ber. C 38.72 H 3.97 Br 28.62 S 11.48
Gef. C 38.84 H 3.89 Br 28.52 S 11.8

N,N-Dimethyl-2-[2-brom-phenyl]-äthylamin (XXIII): 30 g (107 mMol) *2-[2-Brom-phenyl]-äthylmesylat* und 33 g *Dimethylamin* in 120 ccm Äthanol erhitzt man im Autoklaven 9 Stdn. auf 85—90°. Man dampft das Äthanol i. Vak. ab, löst den Rückstand in 2*n* HCl, extrahiert mit Äther und macht die wäbr. Phase sodaalkalisch. Die ausgeschiedene Base nimmt man in Äther auf, trocknet und destilliert. Ausb. 19.9 g (81%) *XXIII*, Sdp.₁₄ 121—124°.

$C_{10}H_{14}BrN$ (228.2) Ber. C 52.63 H 6.18 Br 35.03 N 6.14
Gef. C 52.61 H 6.30 Br 35.10 N 6.20

Das *Hydrochlorid* schmilzt bei 199—201° (Isopropylalkohol).

$C_{10}H_{15}BrNCl$ (264.6) Ber. C 45.37 H 5.72 Br 30.19 Cl 13.40 N 5.30
Gef. C 45.11 H 5.75 Br 30.6 Cl 13.02 N 5.10

5-Hydroxy-5-[2-(2-dimethylamino-äthyl)-phenyl]-2.3-dihydro-1-benzothiepin (XXIV): Unter Stickstoff werden 35 mMol *n-Butyllithium* in 76 ccm Äther auf -10° abgekühlt. Dazu tropft man 6.4 g (28 mMol) *XXIII*, läßt die Temperatur innerhalb einer halben Stde. auf Raumtemperatur ansteigen und kocht noch 1/4 Stde. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen tropft man

4.2 g (24 mMol) XI^{10} in 5 ccm absol. Äther zu, kocht kurz auf, versetzt mit Wasser und äthert aus. Die Ätherphase extrahiert man mit verd. Salzsäure, welche man dann natronalkalisch macht und ausäthert. Der Äther wird getrocknet und eingedampft. Es bleiben 5.8 g (74%) rohes $XXIV$ zurück, das man direkt zur Wasserabspaltung verwenden kann. Beim Verreiben mit Ligroin erhält man reines $XXIV$, Schmp. 153—155° (Isopropylalkohol).

$C_{20}H_{25}NOS$ (327.5) Ber. C 73.36 H 7.70 N 4.28 S 9.79

Gef. C 73.06 H 7.63 N 4.33 S 10.0

UV (CH_3OH): λ_{max} 262 m μ (log ϵ 3.86).

XVIII aus XXIV: 5.8 g rohes $XXIV$ kocht man mit 20 ccm ca. 6*n* äthanol. HCl 30 Min. unter Rückfluß und versetzt mit Wasser und Äther. Die wäßr. Phase trennt man ab, stellt sie alkalisch und extrahiert mit Äther. Die Ätherlösung wird getrocknet und destilliert. Man erhält 2.1 g (28%) $XVIII$, Sdp._{0.005} 162—164°. Das aus Äther gefällte *Hydrochlorid* (2.2 g) wird aus Isopropylalkohol mehrmals umkristallisiert; Schmp. 229—231° (Kofler); mit dem aus XVI hergestellten Produkt nach Misch-Schmp., Papier- und Dünnschichtchromatogramm sowie IR-Spektrum identisch. Das IR-Spektrum war trotz des gleichen Schmelzpunkts anfangs stark verschieden; es handelte sich aber nur um polymorphe Kristallformen, denn jede Form ließ sich durch Animpfen ihrer Lösung in Isopropylalkohol mit der anderen Kristallform in diese überführen.

Die aus Form 1 durch Animpfen erhaltene Form 2 wurde nochmals gelöst und mit Form 1 angeimpft, wobei Form 1 zurückgebildet wurde. Sublimation der reinen Formen lieferte (nach IR-Spektrum) ein Mischkristallisat aus beiden Formen.