

## 28. Über in 11-Stellung aminoalkylierte 5H-Dibenzo[b,e]-1,4-diazepine, Dibenzo[b,f]-1,4-thiazepine und -oxazepine

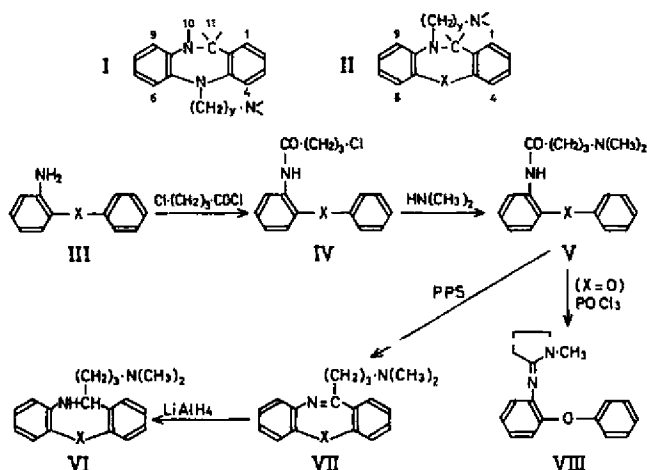
7. Mitteilung über siebengliedrige Heterocyclen<sup>1)</sup>

von F. Hunziker, F. Künzle und J. Schmutz

(7. X. 65)

Im Rahmen unserer Arbeiten über siebengliedrige Heterocyclen haben wir über die Synthese und pharmakologische Wirkung von in 5- und 10-Stellung aminoalkylierten 5H-Dibenzo[b, e]-1,4-diazepinen vom Typus I [2] bzw. II (X = N-) [1] [3] berichtet, sowie über in 10-Stellung aminoalkylierte Dibenzo[b, f]-1,4-thiazepine und -oxazepine vom Typus II (X = S, O) [3] [4]. Von anderen Autoren sind ebenfalls Diazepine vom Typus I [5] [6] und II (X = N-) [6], Thiazepine und Oxazepine vom Typus II (X = S, O) [7] [8] beschrieben worden. In den Gruppen I und II wurden Substanzen gefunden, welche ein für *Antidepressiva* typisches pharmakologisches Spektrum aufweisen [2] [8] [9]; eine klinische Bestätigung dieser Befunde wurde bis jetzt nur für das 5-Methyl-10-( $\beta$ -dimethylamino-äthyl)-11-oxo-10, 11-dihydro-5H-dibenzo[b, e]-1,4-diazepin (Noveril®; Typus II, X = N-CH<sub>3</sub>) [10] erbracht.

In diesem Zusammenhang interessierten uns auch die noch unbekanntenen in 11-Stellung aminoalkylierten Dibenzo-diazepine, -thiazepine und -oxazepine VI und VII. Analog dem früher beschriebenen Syntheseweg [2] [4] wurden die Amine III in Chloroform mit  $\gamma$ -Chlorbuttersäurechlorid zu den  $\gamma$ -Chlorbutyramiden IV umgesetzt, wobei sich besonders Äthyl-dicyclohexylamin als Protonenacceptor bewährte. Die Cyclisie-



X = N-CH<sub>3</sub>, S, O; im Schema sind Cl-Substituenten an den Benzolringen inbegriffen (Tab. 1-3).

<sup>1)</sup> 6. Mitteilung: [1].

rung der aus IV mit Dimethylamin im Druckrohr erhaltenen  $\gamma$ -Dimethylamino-butylamide V mit *Polyphosphorsäure* ergab die gesuchten 11-( $\gamma$ -Dimethylamino-propyl)-dibenzo-diazepine<sup>2)</sup>, -thiazepine und -oxazepine VII (Tab. 1), die sich mit  $\text{LiAlH}_4$  zu den 10,11-Dihydro-Derivaten VI (Tab. 2) reduzieren liessen. Mit *Phosphoroxchlorid* jedoch erhielten wir aus dem 2-( $\gamma$ -Dimethylamino-butylamino)-diphenyläther (V-31; Tab. 3) nicht das erwartete ölige Dibenzoxazepin  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ON}_2$ , VII-9 (Tab. 1), sondern unter Verlust einer  $\text{CH}_3$ -Gruppe eine kristallisierte Base der Summenformel  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ . Im NMR.-Spektrum<sup>3)</sup> war nur das Signal der Protonen

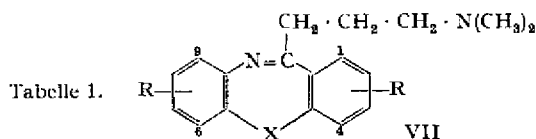


Tabelle 1.

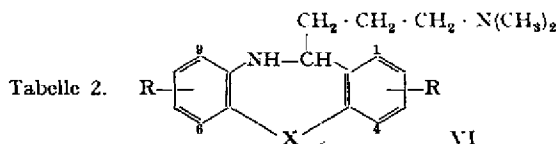
Nr. X	R	Sdp./Torr Smp./Lösungsm.*)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	berechnet %			gefunden %		
				C	H	N	C	H	N
1	N   CH <sub>3</sub>	H B. 172-174°/0,02 B. 66-68°/Ac-Pe	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> (293,40)	77,77	7,90	14,32	77,59	7,90	14,11
2	N   CH <sub>3</sub>	2-Cl B. 171-174°/0,05 O. 188-191°/Me-Ac	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> Cl (417,88)	60,35	5,79	10,06	60,26	5,86	10,10
3	N   CH <sub>3</sub>	7-Cl B. 68-70°/Pe	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> Cl (327,84)	69,60	6,76	12,82	69,62	6,88	13,00
4	N   CH <sub>3</sub>	8-Cl B. 188-191°/0,05 O. 175-181°/Me-Ac	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> Cl (417,88)	60,35	5,79	10,06	60,33	5,68	10,20
5	S	H B. 168-172°/0,07 O. 173-175°/Me-Ac	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> S (386,46)	62,15	5,74	8,30 <sup>†)</sup>	62,48	5,70	8,36 <sup>†)</sup>
6	S	2-Cl H. 188-191°/Me-Ac	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> S (367,34)	58,85	5,49	7,63	58,64	5,54	7,51
7	S	7-Cl H. 119-126°/Me-Ac	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> S, 1,5 H <sub>2</sub> O (394,36)	54,78	5,88	7,10	54,50	5,72	7,27
8	S	8-Cl H. 205-208°/Me-Ac	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> S (367,34)	58,85	5,49	7,63	58,77	5,50	7,57
9	O	H B. 150-160°/0,07 H. 171-174°/Me-Ac	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> Cl (316,82)	68,23	6,68	8,84	68,30	6,70	8,78

\*) Ae = Äther; Me = Methanol; Pe = Petroläther

†) S

<sup>2)</sup> Versuche, niedrigere Homologe von V (X = N-CH<sub>3</sub>) mit Polyphosphorsäure zu cyclisieren, waren erfolglos. Das Piperidino-acetamid-Derivat blieb dabei unverändert; beim  $\beta$ -Piperidino-propionamid-Derivat wurde die VII entsprechende Base in sehr geringer Menge und nicht vollständig rein erhalten (MANNICH-Base).

<sup>3)</sup> Wir verdanken das NMR.-Spektrum Herrn Prof. W. SIMON, ETH, Zürich. Die Aufnahme erfolgte in  $\text{CDCl}_3$  mit einem VARIAN-Kernresonanzspektrographen HA-100 (interner Standard Tetramethylsilan).



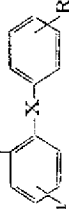
Nr. X	R	Sdp./Torr Smp./Lösungsm.*)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	berechnet %			gefunden %		
				C	H	N	C	H	N
10	N   CH <sub>3</sub>	B. 164–167°/0,02 M. 125–131°/An-Ae	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> (411,50)	67,13	7,10	10,21	66,97	7,13	10,39
11	N   CH <sub>3</sub>	B. 177–180°/0,05 O. 99–106°/An	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> Cl (419,89)	60,06	6,24	10,01	59,97	6,50	9,20
12	N   CH <sub>3</sub>	B. 183–186°/0,05 M. 121–125°/An-Ae	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> Cl (445,93)	61,94	6,33	9,42	61,97	6,38	9,39
13	N   CH <sub>3</sub>	B. 190–193°/0,05 B. 70–73°/Ae-Pe	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> Cl (329,86)	69,18	7,33	12,74	69,24	7,30	12,93
14	S	B. 170–186°/0,1 B. 85–87°/Ae-Pe	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> S (298,43)	72,44	7,43	9,39	72,44	7,42	9,51
15	S	H. 215–221°/Me-Ae	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> S (369,35)	58,53	6,00	7,58	58,72	6,09	7,68
16	S	B. 99–102°/Ae-Pe	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> ClS (332,89)	64,94	6,36	8,42	65,07	6,18	8,63
17	S	B. 90–97°/Ae-Pe	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> ClS (332,89)	64,94	6,36	8,42	65,02	6,40	8,44
18	O	H. 180–183°/Me-Ae	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>3</sub> Cl (318,84)	67,80	7,27	8,79	67,96	7,17	8,90

\*) Ae = Äther; An = Aceton; Me = Methanol; Pe = Petroläther

einer CH<sub>3</sub>-N-Gruppe bei 2,53 ppm vorhanden und bei 6,95 ppm dasjenige für 9 aromatische Protonen; die IR.-Bande bei 1635 cm<sup>-1</sup> (KBr) kann einer >C=N-Bindung zugeordnet werden. Die analytischen Daten sind somit mit der Strukturformel VIII vereinbar. VIII wurde durch längeres Erhitzen mit wässriger Salzsäure nicht verändert, dagegen bildet sich beim Erhitzen mit wässrig-methanolischer Kalilauge *o*-Amino-diphenyläther (III; X = O).

*Pharmakologisches «Screening»*<sup>4)</sup>. Einige Verbindungen zeigten das für *Anti-depressiva* typische Wirkungsbild, nämlich Verstärkung der Noradrenalin-Wirkung und Steigerung der Erregbarkeit bei herabgesetzter Spontanmotilität bei Mäusen, sowie Antagonismus gegenüber der mit *Tetrabenazin* ausgelösten Katalepsie und Ptosis bei Ratten. Eine der wirksamsten Verbindungen war das 11-( $\gamma$ -Dimethylamino-propyl)-dibenzo[b, f]-1,4-thiazepin (VII-5; Tab. 1), mit einer ED<sub>50</sub> von 18 mg/kg Ratte *ip.* im *Tetrabenazin*-Test. Diese Wirkung liegt im Bereich derjenigen von *Imipramin* und *Noveril*<sup>®</sup> [9] [10].

<sup>4)</sup> Diese Resultate verdanken wir den Herren Dr. H. LAUENER und Dr. G. STILLE unserer pharmakologischen Abteilung.

NH · CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> · Y  
  
 Tabelle 3. R<sup>1</sup>/ R<sup>2</sup> IV: (Y = Cl)  
 V: (Y = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

Nr.	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y	Sdp./Torr Smp./Lösungsm.*) B. = Base; O. = Oxalat	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	berechnet %			gefunden %		
							C	H	N	C	H	N
19	N   CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B. 172-175°/0,05	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>2</sub> Cl (345,86)	65,98	6,99	12,15	65,95	7,10	12,20
20	N   CH <sub>3</sub>	H	4-Cl	Cl	99-100°/An-Pe	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (337,24)	60,54	5,38	8,31	60,59	5,29	8,28
21	N   CH <sub>3</sub>	H	4-Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B. 80- 81°/Ac-Pe	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub> Cl (345,86)	65,98	6,99	12,15	65,91	6,94	12,14
22	S	H	H	Cl	54- 55°/Ac-Pe	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ONClS (305,82)	62,83	5,27	11,59 <sup>†)</sup>	62,90	5,14	11,49 <sup>†)</sup>
23	S	H	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B. 52- 53°/Ac-Pe	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub> S (314,44)	68,75	7,05	8,91	68,71	7,15	8,93
24	S	4-Cl	H	Cl	52- 54°/Ac-Pe	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ONCl <sub>2</sub> S (340,27)	56,47	4,44	4,12	56,61	4,48	4,13
25	S	4-Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	O. 151-153°/Mc-Ac	C <sub>30</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> ClS (438,92)	54,73	5,28	6,38	54,66	5,44	6,16
26	S	5-Cl	H	Cl	78- 80°/Ac-Pe	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ONCl <sub>2</sub> S (340,27)	56,47	4,44	4,12	56,65	4,40	4,03
27	S	5-Cl	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B. 73- 74°/Ac-Pe	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> ClS (348,89)	61,96	6,07	8,03	62,13	6,09	8,10
28	S	H	4-Cl	Cl	77- 79°/Ac-Pe	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ONCl <sub>2</sub> S (340,27)	56,47	4,44	4,12	56,33	4,50	4,07
29	S	H	4-Cl	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B. 71- 73°/Ac-Pe	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> ClS (348,89)	61,96	6,07	8,03	61,90	5,97	8,18
30	O	H	H	Cl	67- 68°/Ac-Pe	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> NCl (289,75)	66,32	5,57	4,83	66,49	5,58	4,78
31	O	H	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B. 51- 53°/Ac-Pe	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (298,57)	72,45	7,43	9,39	72,60	7,60	9,48

\*): Ac = Äther; An = acetone; Me = Methanol; Pe = Petroläther †) Cl

Das 2-(γ-Chlorbutyl-amino)-N-methyl-diphenylamin, dessen 4- und 5-Chlor-Derivat (R<sup>1</sup> = 4-Cl bzw. 5-Cl), sowie das 2-(γ-Dimethylamino)-butylamino)-N-methyl-diphenylamin und dessen 5-Chlor-Derivat (R<sup>1</sup> = 5-Cl) wurden nur als Rohprodukte isoliert und direkt weiter verarbeitet.

### Experimenteller Teil

Herrn Dr. W. MICHAELIS danken wir für die IR.- und UV.-Spektren und Herrn A. EGLI für die Mikroanalysen.

Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt. Übliche Aufarbeitung bedeutet: Organische Phase mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, Filtrat im Vakuum zur Trockne gebracht. Lösungsmittelabkürzungen: Ae = Äther; An = Aceton; Ch = Chloroform; Me = Methanol; Pe = Petroläther; W = Wasser. Die ausgewählten Experimentalbeispiele gelten für alle analogen Substanzen.

*2-Nitro-4'-chlor-N-methyl-diphenylamin.* 36,3 g 2-Nitro-4'-chlor-diphenylamin wurden in 100 ml *t*-Butanol suspendiert, unter Rühren mit einer Lösung von *K-t*-Butylat (aus 6,24 g K) in 170 ml *t*-Butanol versetzt und 3 Std. unter Rühren gekocht. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum löste man den Rückstand in 150 ml Dimethylformamid und tropfte unter Rühren und Kühlen 70 g Methyljodid zu. Nach weiteren 2 Std. Rühren bei 20° wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zwischen W und Ae verteilt. Nach üblicher Aufarbeitung der ätherischen Phase erhielt man 36,6 g rotes Öl vom Sdp. 138–142°/0,05 Torr; aus Ae-Pe rote Körner vom Smp. 63–64°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$	Ber. C 59,44	H 4,22	N 10,66	Cl 13,50%
(262,69)	Gef. „ 59,49	„ 4,21	„ 10,76	„ 13,44%

Nach der gleichen Methode wurde das 2-Nitro-5-chlor-N-methyl-diphenylamin (Smp. 50–53°/Ae-Pe) und das 2-Nitro-4-chlor-N-methyl-diphenylamin [11] erhalten.

*2-Amino-4'-chlor-N-methyl-diphenylamin.* 34,6 g 2-Nitro-4'-chlor-N-methyl-diphenylamin wurden in 200 ml Essigester gelöst und mit RANEY-Nickel bei Normaldruck/20° hydriert. Der Rückstand der vom Katalysator filtrierten und im Vakuum eingeeengten Lösung gab aus Ae-Pe 29,1 g farblose Prismen vom Smp. 55–56°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Cl}$	Ber. C 67,09	H 5,63	N 12,04	Cl 15,24%
(232,71)	Gef. „ 67,16	„ 5,54	„ 12,08	„ 15,15%

Nach der gleichen Methode wurden das 2-Amino-5-chlor-N-methyl-diphenylamin (Sdp. 123–125°/0,1 Torr) und das 2-Amino-4-chlor-N-methyl-diphenylamin (Sdp. 120–123°/0,05 Torr) erhalten und als Rohprodukte weiter verarbeitet.

*2-( $\gamma$ -Chlorbutyryl-amino)-diphenyloxid (IV-30; Tab. 3).* Zu einer Lösung von 55,5 g ( $\sim 0,3$  Mol) *o*-Amino-diphenyloxid und 75,3 g ( $\sim 0,36$  Mol) Äthyl-dicyclohexylamin in 250 ml abs. Ch wurden unter Rühren und Kühlen 50,7 g ( $\sim 0,36$  Mol)  $\gamma$ -Chlorbuttersäurechlorid in 150 ml abs. Ch getropft. Anschliessend rührte man die Mischung 1 Std. bei 20° und 1 Std. unter Rückfluss. Das Ch wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand zwischen W und Ae verteilt und die organische Phase je 2mal mit 2N HCl, 2N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und W gewaschen. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Ätherrückstand aus Ae-Pe 81 g Prismen vom Smp. 67–68°.

*2-( $\gamma$ -Dimethylamino-butyryl-amino)-diphenyloxid (V-31; Tab. 3).* 29,8 g (0,1 Mol) IV-30 erhitzte man mit 80 ml Dimethylamin-Lösung in Toluol (100 g/450 ml) 8 Std. im Bombenrohr auf 100°. Die organische Phase wurde erschöpfend mit wässriger 2N HCl ausgeschüttelt, die sauren Auszüge mit konz. NaOH alkalisch gestellt und die abgeschiedene Base in Ae aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Äther-Rückstand aus Ae-Pe 27 g farblose Kristalle vom Smp. 51–53°.

*11-( $\gamma$ -Dimethylamino-propyl)-dibenzo[b,f]-1,4-oxazepin (VII-9; Tab. 1).* 17 g V-31 erhitzte man mit 170 g Polyphosphorsäure (mittlerer Kondensationsgrad ca. 3,4 [12]) 3,5 Std. auf 150–160°. Das Reaktionsprodukt wurde auf Eis-W gegossen, mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und ausgeäthert. Die organische Phase schüttelte man erschöpfend mit 2N HCl aus, stellte die sauren Auszüge mit konz. NaOH alkalisch und nahm die abgeschiedene Base in Ae auf. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Ätherrückstand 13,5 g gelbes Öl vom Sdp. 150–160°/0,07 Torr. Das Destillat wurde in Essigester gelöst, mit alkoholischer HCl neutralisiert und auf Zusatz von Ae kristallisiert. Aus Me-Ae erhielt man 15,4 g Hydrochlorid vom Smp. 171–174°. IR. (KBr):  $\nu$  > C=N-: 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

*11-( $\gamma$ -Dimethylamino-propyl)-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]-1,4-oxazepin (VI-18; Tab. 2).* Die Base aus 15,7 g Hydrochlorid VII-9 wurde in 100 ml abs. Ae gelöst und unter Rühren zu einer Suspension von 7 g  $\text{LiAlH}_4$  in 100 ml abs. Ae getropft. Anschliessend erwärmte man 3,5 Std. unter Rückfluss. Das überschüssige  $\text{LiAlH}_4$  wurde mit Essigester zerstört, die Mischung mit wässriger 2N KOH versetzt, der Ae abgetrennt und die wässrige Phase noch 2mal mit Ae ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der Ätherrückstand wie oben in das Hydrochlorid übergeführt.

Aus Me-Ae erhielt man 11,8 g farblose, prismatische Kristalle vom Smp. 180-183°. IR. (KBr):  $\nu$  > NH: 3230  $\text{cm}^{-1}$ .

*N*-Methyl-2-pyrrolidinon-(2-phenoxy-anil) (VIII). 6 g V-31 erhitzte man mit 60 ml  $\text{POCl}_3$  6 Std. unter Rückfluss. Nach Entfernung des überschüssigen  $\text{POCl}_3$  im Vakuum wurde der Rückstand mit Eis-W zersetzt, die Lösung mit konz. NaOH alkalisch gestellt und mit Ae ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Ätherrückstand 4 g gelbes Öl vom Sdp. 150-158°/0,07 Torr; aus Ae-Pe 3 g Kristalle vom Smp. 52-53°, die mit dem Ausgangsmaterial (Smp. 50-53°) eine Smp.-Depression gaben. IR. (KBr):  $\nu$  > C=N: 1635  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR.-Spektrum siehe theoretischer Teil.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ON}_2$  (266,33) Ber. C 76,66 H 6,81 N 10,52%; Gef. C 76,70 H 6,70 N 10,65%

Eine 1-proz. Lösung von VIII in 6N HCl wurde 15 Std. unter Rückfluss erhitzt. Im Dünnschichtchromatogramm konnte nur Ausgangsmaterial nachgewiesen werden (Kieselgel HF-254; Fließmittel:  $\text{CHCl}_3$ -Cyclohexan-Diäthylamin-(5:4:1) und  $\text{CHCl}_3$ -Cyclohexan-Eisessig-(5:4:1); Nachweis: UV. 254 nm und Joddampf).

Eine 1-proz. Lösung von VIII in Kalilauge (5 g KOH, 5 ml W, 15 ml Me) wurde 22 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die gas-chromatographische Untersuchung ergab neben ca. 94% VIII ca. 6% *o*-Aminodiphenyläther (Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie).

#### SUMMARY

The syntheses of 5-methyl-11-( $\gamma$ -dimethylamino-propyl)-5H-dibenzo[b, e]-1,4-diazepines (VII; X = N- $\text{CH}_3$ ), 11-( $\gamma$ -dimethylamino-propyl)-dibenzo[b, f]-1,4-thiazepines (VII; X = S) and -oxazepines (VII; X = O) by cyclization of the corresponding 2-( $\gamma$ -dimethylamino-butrylamino)-N-methyl-diphenylamines, -diphenylsulphides and -diphenyloxides V with polyphosphoric acid are described. The 10,11-dihydro-derivatives VI were obtained by reduction with  $\text{LiAlH}_4$ . The cyclization of V (X = O) with  $\text{POCl}_3$  led to fissure of a methyl group with ring closure to give VIII. Several of the synthesized compounds, esp. VII-5, showed the typical pharmacological activity for antidepressives.

Forschungsinstitut Dr. A. WANDER A.G., Bern

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. HUNZIKER & O. SCHINDLER, *Helv.* 48, 1590 (1965).
- [2] F. HUNZIKER, F. KÜNZLE & J. SCHMUTZ, *Helv.* 46, 2337 (1963).
- [3] F. HUNZIKER, H. LAUENER & J. SCHMUTZ, *Arzneim.-Forsch.* 13, 324 (1963).
- [4] F. HUNZIKER, F. KÜNZLE, O. SCHINDLER & J. SCHMUTZ, *Helv.* 47, 1163 (1964).
- [5] A. M. MONRO, R. M. QUINTON & T. I. WRIGLEY, *J. med. Chemistry* 6, 255 (1963).
- [6] A. R. HANZE, R. E. STRUBE & M. E. GREIG, *J. med. Chemistry* 6, 767 (1963).
- [7] R. JAQUES, A. ROSSI, E. URECH, H. J. BEIN & K. HOFFMANN, *Helv.* 42, 1265 (1959); M. PROTIVA, M. BOROVIČKA, V. HACH, Z. VOTAVA, J. ŠRÁMKOVÁ & Z. HORÁKOVÁ, *Experientia* 13, 291 (1957); V. HACH & M. PROTIVA, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* 23, 1941 (1958); M. PROTIVA & V. HACH, *ibid.* 24, 207 (1959); I. O. JÍLEK, K. PELZ, D. PAVLÍČKOVÁ & M. PROTIVA, *ibid.* 30, 1676 (1965); J. O. JÍLEK, J. POMYKÁČEK, J. METYŠOVÁ, J. METYŠ & M. PROTIVA, *ibid.* 30, 463 (1965).
- [8] Z. P. HOROVITZ, A. R. FURGUELE, J. P. HIGH & J. C. BURKE, *Arch. int. Pharmacodyn.* 151, 180 (1964).
- [9] G. STILLE, *Arzneim.-Forsch.* 14, 534 (1964).
- [10] Vgl. Lit. bei G. STILLE, H. LAUENER & E. EICHENBERGER, *Schweiz. med. Wschr.* 95, 366 (1965).
- [11] F. R. STORRIE & S. H. TUCKER, *J. chem. Soc.* 1931, 2255.
- [12] Vgl. E. CHERBULIEZ & H. WENIGER, *Helv.* 29, 2006 (1946).