

## 29. Über in 11-Stellung amino-substituierte Dibenzo[b, f]-1, 4-thiazepine und -oxazepine

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

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

(2. XII. 66)

Kürzlich haben wir über eine neue chemische Gruppe von Neuroleptica berichtet [2]. Besonders das 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b, f]-1, 4-thiazepin und -oxazepin (III-10 bzw. III-27) (Tabelle 1 bzw. 2) zeigen ein für starke Neuroleptica typisches pharmakologisches Bild, nämlich Antriebsdämpfung mit ausgesprochener kataleptischer Wirkung und Antagonismus gegenüber Apomorphin. Das Thiazepin-Derivat III-10 wurde eingehend pharmakologisch untersucht [3] [4]; seine gute neuroleptische Wirkung in der Psychiatrie ist unterdessen aufgezeigt worden [5].

Im folgenden wird über die Synthese der in 11-Stellung amino-substituierten Dibenzo[b, f]-1, 4-thiazepine und -oxazepine berichtet.

Als ersten Weg wählten wir die kürzlich für die Synthese der analogen in 6-Stellung amino-substituierten Morphanthridine beschriebene Reaktionsfolge [1]: Die Lactame V ( $X = S, O$ ) ergaben mit  $POCl_3/N, N$ -Dimethylanilin<sup>2)</sup> in guter Ausbeute die zum Teil kristallisierten Imidchloride VI (Tabelle 3); diese wurden durch Erhitzen mit Aminen in Xylol in die gewünschten cyclischen Amidine III (Tabelle 1 und 2) übergeführt. Für die Reaktion mit Aminen ist die Isolierung der reinen Imidchloride VI nicht notwendig; diese können als Rohprodukte aminolysiert werden.

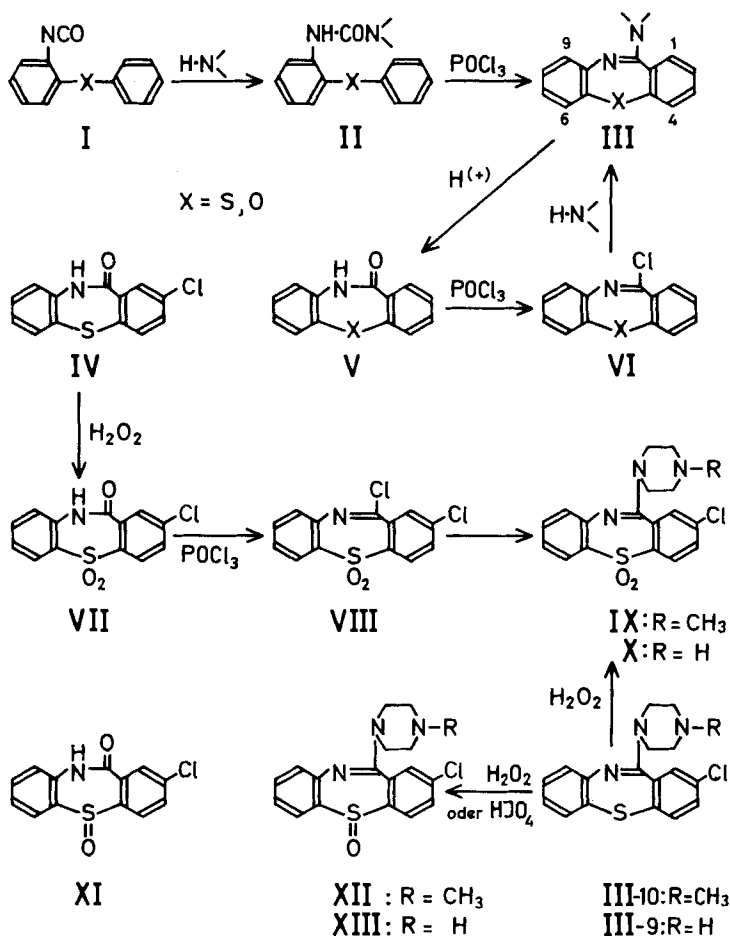
Als weiterer Weg zur Synthese der cyclischen Amidine III wurde die Cyclohydratisierung der Harnstoff-Derivate II mit  $POCl_3$  untersucht. Diese wenig bekannte Erweiterung der BISCHLER-NAPIERALSKI-Reaktion ist bis jetzt u. W. nur zur Synthese von 1-Arylamino-3, 4-dihydroisochinolinen verwendet worden [7].

Überraschenderweise gelang der Ringschluss der Harnstoffe II mit  $POCl_3$  in guter Ausbeute; für die basisch substituierten Derivate II ( $N< = N$ -Methylpiperazino) war gegenüber den nicht-basischen Harnstoffen II ( $N< =$  Piperidino) eine wesentlich längere Reaktionszeit von 40 Std. erforderlich. Die nach dieser Methode in 60–70-proz. Ausbeute erhaltenen Amidine III-2, III-21 und III-24 (Tabelle 1 und 2) erwiesen sich als identisch mit den entsprechenden, über die Imidchloride VI erhaltenen Verbindungen. Diese Methode ist besonders geeignet zur Synthese der alkoxylierten Verbindungen III-15 und III-31, da die entsprechenden Lactame V schwerer zugänglich sind [8].

Während die Reaktion von 1-Piperidinocarboxy-(2-phenylthio-anilid) (II:  $X = S$ ;  $N< =$  Piperidino) mit  $POCl_3$  das Amidin III-2 in guter Ausbeute lieferte, gab die Cyclisierung mit Polyphosphorsäure (2 Std. bei 150°) neben dem Lactam V ( $X = S$ )

<sup>1)</sup> 8. Mitteilung: [1].

<sup>2)</sup> Wie bei der Chlorierung von Phenanthridon zu 6-Chlorphenanthridin [6] und 5,6-Dihydromorphanthridin-6-on zu 6-Chlormorphanthridin [1] hat sich auch hier ein Zusatz von  $N, N$ -Dimethylanilin gut bewährt.



nur noch *o*-Aminodiphenylsulfid. Es muss angenommen werden, dass zunächst entstandenes Amidin III-2 unter den angewandten Reaktionsbedingungen wieder gespalten wurde.

Die für die Cyclisierungen benötigten Harnstoffe II wurden in guter Ausbeute durch Addition von Aminen an Isocyanate I erhalten; letztere sind aus *o*-Aminodiphenylsulfiden und -oxiden mit Phosgen zugänglich [8].

Die Stabilität der cyclischen Amidine III in wässriger Lösung ist strukturabhängig: die Thiazepine III sind wesentlich stabiler als die entsprechenden Oxazepine. Die *dibasischen* 11-Piperazinylderivate wiederum sind sehr viel labiler als die *monobasischen* Amidine III mit einem Piperidyl-Rest. So wird das 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinylderivat) (III-27) durch 16stündiges Erhitzen mit 2N HCl in 93-proz. Ausbeute zum entsprechenden Lactam V ( $\text{X} = \text{O}$ ; 2-Cl) hydrolysiert, während das 11-Piperidino-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin (III-21) unter denselben Bedingungen nicht gespalten wird; selbst 8stündiges Erhitzen mit konz. HCl oder alkoholischem KOH lässt die Verbindung unverändert.

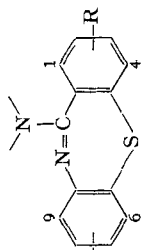
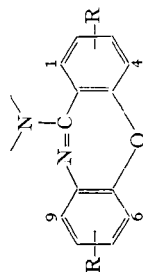


Tabelle 1. Hergestellte Verbindungen der Allgemeinformel III

| Nr. N< | R  | Smp./Lösungsmittel<br>B = Base H = Hydrochlorid | Bruttoformel<br>(Mol.-Gew.) | berechnet %   |       |      | gefunden % |       |      |       |
|--------|--|---|-----------------------------|---|-------|------|------------|-------|------|-------|
|        |  |   |                             | C   | H     | N    | C          | H     | N    |       |
| 1      | -NH <sub>2</sub>   | H   | B: 176-177°/Ae-Pe           | C <sub>18</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S (226,3)                  | 69,00 | 4,45 | 12,38      | 68,99 | 4,34 | 12,33 |
| 2      | Piperidino   | H   | B: 133-134°/An-Pe           | C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> S (294,4)                  | 73,43 | 6,16 |            | 73,61 | 6,14 |       |
| 3      | -NH·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ·N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                  | H   | B: 96- 97°/Pe               | C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> S (297,4)                  | 68,65 | 6,44 | 14,13      | 68,76 | 6,31 | 13,89 |
| 4      | -N(CH <sub>3</sub> )·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ·N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H   | B: 89- 90°/Pe               | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> S (311,4)                  | 69,42 | 6,80 | 13,49      | 69,69 | 6,74 | 13,70 |
| 5      | -NH·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ·N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                  | H   | B: 124-126°/Ae-Pe           | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> S (311,4)                  | 69,42 | 6,80 | 13,49      | 69,54 | 6,87 | 13,68 |
| 6      | -N(CH <sub>3</sub> )·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ·N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H   | B: 69- 70°/Pe               | C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> S (325,5)                  | 70,11 | 7,12 | 12,91      | 70,24 | 7,12 | 13,02 |
| 7      | N-Methylpiperazino   | H   | B: 102-103°/Ae-Pe           | C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S (309,4)                  | 69,87 | 6,19 | 13,58      | 70,08 | 6,32 | 13,58 |
| 8      | N-Methylpiperazino   | 2-F   | B: 80- 84°/Ae-Pe            | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> FS (327,4)                 | -     | -    | 12,84      | -     | -    | 12,82 |
| 9      | Piperazino   | 2-Cl  | B: 132-134°/Ae-Pe           | C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> ClS (329,8)                | 61,90 | 4,90 | 12,74      | 62,12 | 5,01 | 12,76 |
| 10     | N-Methylpiperazino   | 2-Cl  | B: 121-123°/An-Pe           | C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> ClS (343,9)                | 62,87 | 5,28 | 12,22      | 62,84 | 5,30 | 12,33 |
| 11     | N-β-Hydroxyäthyl-piperazino  | 2-Cl  | 2-H: 194-200° (Zers.)/Me-Ae | C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> S (446,8) | 51,07 | 4,96 | 9,40       | 50,88 | 4,93 | 9,40  |
| 12     | N-β-Methoxyäthyl-piperazino  | 2-Cl  | 2-H: 215-225° (Zers.)/Me-Ae | C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> S (460,8) | 50,77 | 5,40 | 8,88       | 50,88 | 5,39 | 8,86  |
| 13     | N-Methylpiperazino   | 2-Br  | B: 137-138°/An-Pe           | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> BrS (388,3)                | 55,67 | 4,67 | 10,82      | 55,85 | 4,72 | 10,93 |
| 14     | N-Methylpiperazino   | 2-CH <sub>3</sub>                               | B: 99-107°/Pe               | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> S (323,4)                  | 70,55 | 6,54 | 12,99      | 70,72 | 6,54 | 12,92 |
| 15     | N-Methylpiperazino   | 2-OCH <sub>3</sub>                              | 2-H: 213-249° (Zers.)/Me-Ae | C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> S (412,4) | 55,33 | 5,62 | 10,19      | 55,30 | 5,76 | 10,12 |
| 16     | N-Methylpiperazino   | 3-Cl  | H: >205° (Zers.)/Me-Ae      | C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> S (380,3)  | 56,83 | 5,04 | 11,05      | 55,35 | 5,24 | 9,57  |
| 17     | N-Methylpiperazino   | 4-Cl  | B: 130-131°/An-Pe           | C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> ClS (343,9)                | 62,87 | 5,28 | 12,22      | 62,91 | 5,26 | 12,29 |
| 18     | N-Methylpiperazino   | 6-Cl  | B: 83- 88°/Ae-Pe            | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> ClS (343,9)                | 62,87 | 5,28 | 12,22      | 62,76 | 5,31 | 11,92 |
| 19     | N-Methylpiperazino   | 7-Cl  | B: 137-139°/Ae-Pe           | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> ClS (343,9)                | 62,87 | 5,28 | 12,22      | 63,16 | 5,25 | 12,04 |
| 20     | N-Methylpiperazino   | 8-Cl  | B: 166-167°/An-Pe           | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> ClS (343,9)                | 62,87 | 5,28 | 12,22      | 62,72 | 5,19 | 12,37 |

Alle Verbindungen mit Ausnahme von Nr. 15 wurden aus den Imidchloriden VI hergestellt, Nr. 2 zusätzlich durch Bischler-Napieralski-Ringschluss von Harnstoff II, Nr. 15 ausschliesslich nach dieser Methode.

Tabelle 2. *Hergestellte Verbindungen der Allgemeinformel III*

| Nr. | N<  | R                  | Smp./Lösungsmittel<br>B = Base H = Hydrochlorid | Bruttoformel<br>(Mol.-Gew.)   | berechnet % |      |       | gefunden % |      |       |
|-----|---|--------------------|---|---|-------------|------|-------|------------|------|-------|
|     |   |                    |   |   | C           | H    | N     | C          | H    | N     |
| 21  | Piperidino  | H                  | B: 102-103°/Ae-Pe                               | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>2</sub> (278,3)                               | 77,67       | 6,52 | 10,07 | 77,64      | 6,46 | 10,13 |
| 22  | -NH·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ·N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H                  | B: 88-89°/Ae-Pe                                 | C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ON <sub>3</sub> (281,3)                               | 72,57       | 6,81 | 14,94 | 72,75      | 6,68 | 15,09 |
| 23  | -NH·(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H                  | B: 108-109°/An-Pe                               | C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>3</sub> (295,4)                               | 73,19       | 7,17 | 14,23 | 73,18      | 7,22 | 14,46 |
| 24  | N-Methylpiperazino  | H                  | B: 96-98°/Ae-Pe                                 | C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ON <sub>3</sub> (293,4)                               | 73,69       | 6,53 | 14,33 | 73,71      | 6,49 | 14,56 |
| 25  | N-Methylpiperazino  | 2-F                | 2-H: 210-245° (Zers.)/Me-Ae                     | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> F (311,3)                             | 69,43       | 5,83 | 13,50 | 69,45      | 5,77 | 13,50 |
| 26  | Piperazino  | 2-Cl               | B: 81-86°/Pe                                    | C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>3</sub> Cl (313,8)                            | 65,07       | 5,14 | 13,39 | 65,09      | 5,20 | 13,40 |
| 27  | N-Methylpiperazino  | 2-Cl               | B: 178-180°/An-Pe                               | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> Cl (327,8)                            | 65,95       | 5,54 | 12,82 | 66,00      | 5,59 | 12,98 |
| 28  | N-β-Hydroxyäthyl-piperazino   | 2-Cl               | B: 108-110°/An-Pe                               | C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> (430,8) | 52,97       | 5,15 | 9,76  | 53,02      | 5,28 | 9,73  |
| 29  | N-Methylpiperazino  | 2-Br               | 2-H: 197-237° (Zers.)/Me-Ae                     | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> Br (372,3)                            | 58,07       | 4,87 | 11,29 | 58,16      | 4,90 | 11,45 |
| 30  | N-Methylpiperazino  | 2-CH <sub>3</sub>  | B: 95-99°/Pe                                    | C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>3</sub> (307,4)                               | 74,24       | 6,89 | 13,67 | 74,33      | 6,91 | 13,78 |
| 31  | N-Methylpiperazino  | 2-OCH <sub>3</sub> | B: 130-131°/Ae-Pe                               | C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> (323,4)                 | 70,56       | 6,55 | 13,00 | 70,25      | 6,52 | 13,00 |
| 32  | N-Methylpiperazino  | 3-Cl               | B: 107-108°/Ae-Pe                               | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> Cl (327,8)                            | 65,95       | 5,54 | 12,82 | 65,87      | 5,52 | 12,78 |
| 33  | N-Methylpiperazino  | 4-Cl               | B: 122-124°/Ae-Pe                               | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> Cl (327,8)                            | 65,95       | 5,54 | 12,82 | 66,06      | 5,64 | 12,78 |
| 34  | N-Methylpiperazino  | 6-Cl               | B: 173-174°/An-Pe                               | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> Cl (327,8)                            | 65,95       | 5,54 | 12,82 | 66,00      | 5,53 | 12,76 |
| 35  | N-Methylpiperazino  | 7-Cl               | B: 84-87°/Ae-Pe                                 | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> Cl (327,8)                            | 65,95       | 5,54 | 12,82 | 65,80      | 5,69 | 12,81 |
| 36  | N-Methylpiperazino  | 8-Cl               | B: 147-148°/An-Pe                               | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> Cl (327,8)                            | 65,95       | 5,54 | 12,82 | 65,80      | 5,58 | 12,63 |
|     |   |                    | B: 165-166°/Me                                  | C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> Cl (327,8)                            | 65,95       | 5,54 | 12,82 | 65,80      | 5,58 | 12,63 |

Alle Substanzen mit Ausnahme von Nr. 31 wurden aus den Imidchloriden VI hergestellt, Nr. 21 und 24 zusätzlich durch Bischler-Napieralski-Reaktion der Harnstoffe II, Nr. 31 ausschliesslich nach dieser Methode.

Für Stoffwechseluntersuchungen mit III-10 wurden die Sulfone IX, X und die Sulfoxide XII und XIII benötigt: nach Oxydation von III-10 mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  in Eisessig bei  $20^\circ$  während 8 Tagen konnte praktisch kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen werden. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferte das gesuchte Sulfoxid XII sowie das Sulfon IX und Sulfoxid-Lactam XI in vergleichbaren Mengen; die Trennung der Basen IX und XII gelang durch Ausschütteln deren salzsaurer Lösung mit Chloroform, worin das Hydrochlorid des Sulfons IX löslich war, während das Hydrochlorid des Sulfoxides XII in der Wasserphase verblieb. Analoge Oxydation der N-Desmethyl-Verbindung III-9 gab ebenfalls das Sulfoxid-Lactam XI; die basischen Anteile wurden jedoch nicht rein gefasst, da hier die Trennung auf Grund der verschiedenen Chloroform-Löslichkeit der Hydrochloride versagte. In sehr glatter und einheitlicher Reaktion konnten jedoch die Sulfoxide XII und XIII durch Oxydation von III-10 bzw. III-9 mit Perjodsäure (Methode vgl. [9]) erhalten werden. Die Sulfoxide XI, XII und XIII weisen im IR.-Spektrum (KBr) bei  $1075\text{--}1070\text{ cm}^{-1}$  eine charakteristische  $\text{>S=O}$ -Bande auf.

Zur Sicherstellung der Konstitution des Sulfons IX wurde dieses synthetisch aufgebaut: Lactam IV gab durch Oxydation mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  in Eisessig das Lactam-dioxid VII, das mit  $\text{POCl}_3$  in das Imidchlorid VIII übergeführt wurde. Reaktion von VIII mit N-Methylpiperazin oder Piperazin lieferte die Sulfone IX bzw. X.

Die beiden Sulfoxide XII und XIII zeigten dünn-schichtchromatographisch neben dem Hauptfleck immer einen kleinen, kürzer laufenden Nebenfleck, der durch Kristallisation nicht abgetrennt werden konnte. Beide Flecke waren mit DRAGENDORFF-Reagenz [10] anfärbbar. Dieselben Beobachtungen wurden an den aus Urin von Patienten, die mit 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b, f]-1,4-thiazepin (III-10) behandelt worden waren, isolierten Sulfoxiden gemacht<sup>3)</sup>.

Die präparative dünn-schichtchromatographische Trennung ergab für die Sulfoxide XII und XIII einen Gehalt von 3 bzw. 2% Nebenkomponente (kolorimetrische Bestimmung der Eluate nach der Tropäolin-Methode [11]). Bei der Rechromatographie der Eluate mit demselben Fließmittel wurde wiederum eine Auftrennung in 2 Komponenten festgestellt. Die Eluate der Nebenflecke zeigten im IR. (KBr) ein den Sulfoxiden XII bzw. XIII sehr ähnliches Spektrum mit einer Bande bei  $1075\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{>S=O}$ ). Man kann diese Befunde dahin deuten, dass nicht-ebene Vorzugskonformationen bestehen, die zu diastereomeren Sulfoxiden geringer Stabilität führen. Ausgezeichnete Konformationen sind z. B. bei stereoisomeren Sulfoxiden, die sich vom Thioxanthen ableiten, gefunden worden [12].

### Experimenteller Teil

Die *Analysen* wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Hr. A. EGLI) durchgeführt und die *IR.- und UV.-Spektren* unter der Leitung von Herrn Dr. W. MICHAELIS aufgenommen.

Die *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. *Lösungsmittel-Abkürzungen*: Ac = Äther; An = Aceton; Me = Methanol; Pe = Petroläther; s = Schulter (UV.-Spektren).

Die ausgewählten Experimentalbeispiele gelten für alle analogen Substanzen. Durch verschiedene Synthese erhaltene Verbindungen wurden durch Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum identifiziert.

<sup>3)</sup> Unveröffentlichte Versuche.

**Isocyanate I.** – *2-Isocyanato-diphenylsulfid*: 40 g 2-Aminodiphenylsulfid [13] in 150 ml abs. Toluol wurden unter Rühren bei  $-5^{\circ}$  zu 170 ml einer 20-proz. Lösung von Phosgen in Toluol getropft, wobei eine gut rührbare Suspension entstand. Unter Einleiten von Phosgen wurde die Mischung langsam erwärmt und 15 Min. unter Rückfluss erhitzt (klare Lösung). Das überschüssige Phosgen wurde darauf mit  $N_2$  abgetrieben und das Toluol abgedampft. Der Rückstand gab 42,2 g (93%) Öl, Sdp. 125–130°/0,07 Torr.

$C_{13}H_9ONS$  (227,3) Ber. C 68,70 H 3,99 N 6,16% Gef. C 69,00 H 4,20 N 5,88%

*2-Isocyanato-4'-methoxy-diphenylsulfid*: Aus 2-Amino-4'-methoxy-diphenylsulfid [8] wie oben; Öl, Sdp. 155–160°/0,07 Torr.

$C_{14}H_{11}O_2NS$  (257,3) Ber. C 65,35 H 4,31 N 5,44% Gef. C 65,14 H 4,38 N 5,39%

*2-Isocyanato-4'-methoxy-diphenyloxid*: Aus 2-Amino-4'-methoxy-diphenyloxid [14] wie oben; Öl, Sdp. 130–135°/0,05 Torr, das zu Kristallen, Smp. 43–45°, erstarrte.

$C_{14}H_{11}O_3N$  (241,2) Ber. C 69,70 H 4,59 N 5,80% Gef. C 69,29 H 4,41 N 5,82%

**Harnstoff-Derivate II.** – *4-Methyl-1-piperazinocarboxy-[2-(4-methoxyphenylthio)-anilid]*: 28 g 2-Isocyanato-4'-methoxy-diphenylsulfid in 100 ml abs. Benzol wurden unter Rühren zu einer Lösung von 28 g N-Methylpiperazin in 100 ml abs. Benzol getropft und die Mischung 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Benzolrückstand aus An-Pe 36,2 g Prismen, Smp. 83–84°.

$C_{19}H_{23}O_2N_3S$  (357,5) Ber. C 63,84 H 6,48 N 11,76% Gef. C 63,95 H 6,48 N 11,71%

*1-Piperidinocarboxy-(2-phenylthio-anilid)*: Aus 2-Isocyanato-diphenylsulfid und Piperidin erhielt man aus Ae-Pe prismatische Kristalle, Smp. 84–85°.

$C_{18}H_{20}ON_2S$  (312,4) Ber. C 69,19 H 6,45 S 10,26% Gef. C 68,93 H 6,58 S 10,26%

*1-Piperidinocarboxy-(2-phenoxy-anilid)*: Aus 2-Isocyanato-diphenyloxid [15] und Piperidin erhielt man aus Ae-Pe prismatische Kristalle vom Smp. 49–50°.

$C_{18}H_{20}O_2N_2$  (296,4) Ber. C 72,95 H 6,80 N 9,45% Gef. C 73,04 H 6,73 N 9,58%

*4-Methyl-1-piperazinocarboxy-(2-phenoxy-anilid)*: Aus 2-Isocyanato-diphenyloxid [15] und N-Methylpiperazin erhielt man Nadeln vom Smp. 65–68° (Ae-Pe).

$C_{18}H_{21}O_2N_3$  (311,4) Ber. C 69,43 H 6,80 N 13,50% Gef. C 69,49 H 6,86 N 13,77%

*4-Methyl-1-piperazinocarboxy-[2-(4-methoxyphenyloxy)-anilid]*: Aus 2-Isocyanato-4'-methoxy-diphenyloxid und N-Methylpiperazin erhielt man aus Ae-Pe Nadeln vom Smp. 78–79°.

$C_{19}H_{23}O_3N_3$  (341,4) Ber. C 66,84 H 6,79 N 12,31% Gef. C 67,00 H 6,83 N 12,12%

**Amidine III durch Cyclisierung der Harnstoff-Derivate II.** – *11-Piperidino-dibenzo-[b,f]-1,4-thiazepin (III-2)*: 7 g 1-Piperidinocarboxy-(2-phenylthio-anilid) erhitzte man mit 40 ml  $POCl_3$  14 Std. unter Rückfluss. Das überschüssige  $POCl_3$  wurde im Vakuum vollständig abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser und konz. Ammoniaklösung zersetzt und mit Ae ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit verd. HCl erschöpfend ausgeschüttelt, die sauren Auszüge mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und die abgeschiedene Base in Ae aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Ätherrückstand aus An-Pe 4,3 g schwach gelbliche, prismatische Kristalle, Smp. 133–134°, die identisch waren mit einem über das Imidchlorid VI (X = S) hergestellten Präparat.

$C_{18}H_{18}N_2S$  (294,4) Ber. C 73,43 H 6,16 S 10,98% Gef. C 73,37 H 6,18 S 10,91%

*11-Piperidino-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin (III-2I)*: 12 g 1-Piperidinocarboxy-(2-phenoxy-anilid) erhitzte man mit 65 ml  $POCl_3$  10 Std. unter Rückfluss. Aufarbeitung wie oben gab aus Ae-Pe 8,1 g farblose, prismatische Kristalle, Smp. 102–103°; es wurde auch eine Kristallmodifikation vom Smp. 90–92° (Ae-Pe) gefasst, die sich durch Impfen in die höher schmelzende Form überführen liess. Die Verbindung war identisch mit einem über das Imidchlorid VI (X = O) hergestellten Präparat.

$C_{18}H_{18}ON_2$  (278,3) Ber. C 77,67 H 6,52 N 10,07% Gef. C 77,46 H 6,58 N 10,23%

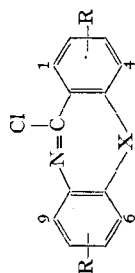


Tabelle 3. Hergestellte Imidchloride der Allgemeinformel VI

| X | R                 | Smp./Lösungsmittel | Bruttoformel (Mol.-Gew.)                                  | berechnet % |      |                    | gefunden % |      |                    |
|---|-------------------|--------------------|---|-------------|------|--------------------|------------|------|--------------------|
|   |                   |                    |   | C           | H    | N                  | C          | H    | N                  |
| S | H                 | 109-111°/Ae-Pe     | C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> NClS (245,7)               | 63,54       | 3,28 | 13,05 <sup>a</sup> | 63,40      | 3,32 | 13,25 <sup>a</sup> |
| S | 2-F               | 71- 72°/Ae-Pe      | C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> NClFS (263,7)              | 59,20       | 2,68 | 5,31               | 59,35      | 2,66 | 5,20               |
| S | 2-Cl              | 132-134°/Ae-Pe     |   |             |      |                    |            |      |                    |
| S | 2-Br              | 141-142°/Ae-Pe     | C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> NClBrS (324,6)             | 48,09       | 2,17 | -                  | 48,04      | 2,28 | -                  |
| S | 2-CH <sub>3</sub> | 124-126°/Pe        | C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> NClS (259,7)              | 64,73       | 3,88 | -                  | 64,84      | 4,00 | -                  |
| S | 4-Cl              | 117-121°/Ae-Pe     | C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> NCl <sub>2</sub> S (280,2) | 55,73       | 2,52 | 5,00               | 56,40      | 2,94 | 5,32               |
| S | 6-Cl              | 144-147°/Ae-Pe     |   |             |      |                    |            |      |                    |
| S | 8-Cl              | 118-119°/Ae-Pe     |   |             |      |                    |            |      |                    |
| O | 2-F               | 94- 96°/Pe         | C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> ONClF (247,6)              | 63,04       | 2,85 | 5,66               | 62,93      | 2,93 | 5,74               |
| O | 2-Cl              | 131-134°/Ae-Pe     | C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> ONCl <sub>2</sub> (264,1)  | 59,12       | 2,67 | 26,85 <sup>b</sup> | 59,01      | 2,68 | 26,38 <sup>b</sup> |
| O | 2-Br              | 143-146°/Ae-Pe     | C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> ONClBr (308,6)             | 50,60       | 2,29 |                    | 51,40      | 3,00 |                    |
| O | 2-CH <sub>3</sub> | 57- 59°/Pe         | C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> ONCl (243,7)              | 69,00       | 4,14 | 14,55              | 69,06      | 4,30 | 14,58              |
| O | 3-Cl              | 111-113°/Ae-Pe     | C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> ONCl <sub>2</sub> (264,1)  | 59,12       | 2,67 | 26,85 <sup>b</sup> | 61,08      | 3,11 | 26,40 <sup>b</sup> |
| O | 4-Cl              | 95- 96°/Ae-Pe      | C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> ONCl <sub>2</sub> (264,1)  | 59,12       | 2,67 | 5,30               | 59,19      | 2,84 | 5,34               |
| O | 6-Cl              | 115-116°/Ae-Pe     | C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> ONCl <sub>2</sub> (264,1)  | 59,12       | 2,67 | 26,85 <sup>b</sup> | 59,91      | 2,89 | 25,30 <sup>b</sup> |
| O | 7-Cl              | 147-149°/Ae-Pe     | C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> ONCl <sub>3</sub> (264,1)  | 59,12       | 2,67 | 26,85 <sup>b</sup> | 59,58      | 2,71 | 26,56 <sup>b</sup> |

a) Schwefel. b) Chlor.

Nach derselben Methode, Reaktionszeit aber 40 Std., wurden das 2-Methoxy-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f]-1,4-thiazepin (III-15) und -oxazepin (III-31), sowie das 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f]-1,4-oxazepin (III-24) hergestellt.

**2-Chlor-10, 11-dihydro-11-oxo-dibenzo[b, f]-1, 4-thiazepin-5-dioxid (VII).** – 22 g Lactam IV wurden in 400 ml Eisessig durch Erwärmen auf 80° gelöst. Innerhalb 2 Std. tropfte man unter Rühren 33,6 ml einer 30-proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung zu und erwärmte anschliessend 1,5 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wurde das auskristallisierte Lactam abgenutscht und mit Ae gewaschen, Smp. 270–271° (20,5 g). Zur Analyse wurde eine Probe aus An kristallisiert: farblose Nadeln, Smp. 270–271°.

C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>NCIS (293,7) Ber. C 53,15 H 2,75 N 4,77% Gef. C 53,20 H 2,84 N 4,52%

**Imid-chloride VI.** – 11-Chlor-dibenzo[b, f]-1, 4-thiazepin: 50 g 10, 11-Dihydro-11-oxo-dibenzo[b, f]-1, 4-thiazepin [8] wurden mit 400 ml POCl<sub>3</sub> und 15 ml N, N-Dimethylanilin 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Darauf wurde das überschüssige POCl<sub>3</sub> im Vakuum abdestilliert und die letzten Reste POCl<sub>3</sub> mit abs. Toluol abgetrieben. Den Rückstand zersetzte man mit Eiswasser und schüttelte sofort mit Ae aus. Die mit verd. HCl gewaschenen Ätherauszüge gaben nach üblicher Aufarbeitung aus Ae-Pe 49 g farblose, prismatische Kristalle, Smp. 110–111°.

C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>NCIS (245,7) Ber. C 63,54 H 3,28 S 13,05% Gef. C 63,40 H 3,32 S 13,25%

Die Imidchloride können als Rohprodukte aminolysiert werden; die kristallin erhaltenen sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

**Amidine III aus Imidchloriden VI.** – 11-Piperidino-dibenzo[b, f]-1, 4-thiazepin (III-2): 4,9 g (0,02 Mol) 11-Chlor-dibenzo[b, f]-1, 4-thiazepin wurden in 50 ml Xylol gelöst und mit 3,4 g (0,04 Mol) Piperidin 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das auskristallisierte Piperidin-HCl wurde abfiltriert, das Filtrat erschöpfend mit verd. HCl ausgeschüttelt, die sauren Auszüge mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und die abgeschiedene Base mit Ae ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Ätherrückstand aus Ae-Pe 4,8 g farblose Prismen, Smp. 133–134°, die identisch waren mit der durch Ringschluss des entsprechenden Harnstoffes II erhaltenen Verbindung.

Nach dieser Methode wurden die in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Amidine III synthetisiert.

**Sulfone und Sulfoxide IX-XIII.** – 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b, f]-1, 4-thiazepin-5-dioxid (IX): 11,3 g 2-Chlor-10, 11-dihydro-11-oxo-dibenzo[b, f]-1, 4-thiazepin-5-dioxid (VII) erhitzte man mit 3 ml N, N-Dimethylanilin und 90 ml POCl<sub>3</sub> 4 Std. unter Rückfluss. Darauf wurde im Vakuum eingedampft, restliches POCl<sub>3</sub> mit Xylol abgetrieben, der Rückstand in Xylol gelöst und mit Eiswasser zerlegt. Die mit verd. HCl und Wasser gewaschene organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum auf ca. 200 ml eingeengt und das so erhaltene rohe Imidchlorid VIII mit 15 ml N-Methylpiperazin 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend schüttelte man die organische Phase mit verd. NaOH, Wasser und verd. HCl aus. Die sauren Auszüge stellte man mit konz. Ammoniaklösung alkalisch und nahm die abgeschiedene Base mit Ae auf. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Ätherrückstand aus Ae-Pe 7,5 g farblose Kristalle, Smp. 155–156°.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>CIS (375,9) Ber. C 57,51 H 4,83 N 11,18% Gef. C 57,63 H 5,00 N 11,14%

2-Chlor-11-(1-piperazinyl)-dibenzo[b, f]-1, 4-thiazepin-5-dioxid (X): 3,8 g Dioxid VII wurden wie oben mit POCl<sub>3</sub> chloriert und mit überschüssigem, wasserfreiem Piperazin in Xylol umgesetzt. Man erhielt 3,9 g rohe Base (Smp. 136–140° aus Pe), die in An mit der berechneten Menge Maleinsäure in das Maleinat übergeführt wurde; aus Me-Ae farblose Kristalle vom Smp. 189–191° (Zers.).

C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>CIS (477,9) Ber. C 52,77 H 4,22 N 8,79% Gef. C 52,87 H 4,19 N 8,87%

**Hydrolyse von 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b, f]-1, 4-oxazepin (III-27):** 2 g III-27 wurden in 100 ml 2N HCl gelöst und 16 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wurden die Kristalle abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 1,4 g (93%) Kristalle, Smp. 242–244°, die identisch waren mit 2-Chlor-10, 11-dihydro-11-oxo-dibenzo[b, f]-1, 4-oxazepin [8].

**Oxydation von 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b, f]-1, 4-thiazepin (III-10) mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Eisessig:** Eine Lösung von 8,6 g (0,025 Mol) III-10 in 50 ml Eisessig wurde unter Kühlung mit 7,6 ml 30-proz. wässrigem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,075 Mol) versetzt. Nach 8 Tagen Stehen bei 20° wurde die auskristallisierte Substanz abgenutscht und mit Eisessig, Wasser und An gewaschen. Man erhielt



2,25 g farblose Nadeln, Smp. 316–317°, von 2-Chlor-10,11-dihydro-11-oxo-dibenzo[b,f]-1,4-thiazepin-5-oxid (XI). IR. (KBr): 3200 cm<sup>-1</sup> (>NH); 1670 cm<sup>-1</sup> (>C=O); 1075 cm<sup>-1</sup> (>S=O); 820, 890 cm<sup>-1</sup> (1,2,4-Trisubstitution).

|  |              |        |        |          |          |
|--|--------------|--------|--------|----------|----------|
| C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> NCIS | Ber. C 56,22 | H 2,90 | N 5,04 | Cl 12,77 | S 11,55% |
| (277,7)  | Gef. „ 56,14 | „ 2,90 | „ 5,03 | „ 12,69  | „ 11,44% |

Das Filtrat von XI wurde mit Wasser verdünnt (keine weitere Kristallisation), mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Ae ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Ätherrückstand 5,6 g harzige Substanz, die in verd. HCl gelöst und mit Kohle geklärt wurde. Die saure, wässrige Phase schüttelte man 6mal mit CHCl<sub>3</sub> aus, wobei die Auszüge jeweils mit Wasser nachgewaschen wurden. Nach üblicher Aufarbeitung gab der CHCl<sub>3</sub>-Rückstand 2,95 g Hydrochlorid, das in Wasser gelöst und mit Kohle geklärt wurde. Die Lösung stellte man mit konz. Ammoniaklösung alkalisch und schüttelte die Base mit Ae aus. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Ätherrückstand aus Ae-Pe 2,05 g blassgelbe Körner, Smp. 153–155°, die identisch waren mit 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f]-1,4-thiazepin-5-dioxid (IX).

|   |              |        |         |         |
|---|--------------|--------|---------|---------|
| C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ClS | Ber. C 57,51 | H 4,83 | N 11,18 | O 8,51% |
| (375,9)   | Gef. „ 57,34 | „ 4,74 | „ 10,99 | „ 8,78% |

Die mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelte, wässrige Lösung wurde mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Ae ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Ätherrückstand aus Ae-Pe 2,2 g 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f]-1,4-thiazepin-5-oxid (XII) vom Smp. 134–137°. IR. (KBr): 1075 cm<sup>-1</sup> (>S=O).

|   |              |        |         |         |
|---|--------------|--------|---------|---------|
| C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>3</sub> ClS | Ber. C 60,07 | H 5,04 | N 11,68 | S 8,91% |
| (359,9)   | Gef. „ 60,24 | „ 4,97 | „ 11,76 | „ 8,88% |

2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenzo[b,f]-1,4-thiazepin-5-oxid (XII): Eine Lösung von 6,9 g (0,02 Mol) III-10 in 10 ml Eisessig und 60 ml Wasser wurde unter Rühren bei 0° mit 4,5 g (0,021 Mol) pulv. NaJO<sub>4</sub> versetzt, wobei ein gelber Niederschlag entstand, der sich nach längerem Rühren bei 20° wieder löste. Nach Stehen über Nacht verdünnte man mit Wasser, stellte mit konz. Ammoniaklösung alkalisch und schüttelte mit Benzol aus. Die mit Wasser gewaschene organische Phase wurde erschöpfend mit verd. HCl ausgeschüttelt und die sauren Auszüge wie oben in CHCl<sub>3</sub>- und Wasser-lösliche Hydrochloride getrennt. Die mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelte, wässrige Lösung stellte man mit konz. Ammoniaklösung alkalisch und schüttelte mit Ae aus. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Ätherrückstand aus Ae-Pe 5,8 g (80%) Kristalle, Smp. 135–139°, die mit dem oben erhaltenen XII identisch waren.

2-Chlor-11-(1-piperazinyl)-dibenzo[b,f]-1,4-thiazepin-5-oxid (XIII): 3,3 g III-9 wurden wie oben mit NaJO<sub>4</sub> oxydiert und aufgearbeitet. Aus An-Ae erhielt man 2,3 g blassgelbe Prismen, Smp. 197–200°. IR. (KBr): 3320 cm<sup>-1</sup> (>NH); 1070 cm<sup>-1</sup> (>S=O). UV. (Alk.): λ<sub>max</sub> (ε): 218–219 nm (38600); (s) 257 nm (12400); (s) 300 nm (6100).

|   |              |        |         |         |
|---|--------------|--------|---------|---------|
| C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>3</sub> ClS | Ber. C 59,04 | H 4,66 | N 12,15 | S 9,27% |
| (345,8)   | Gef. „ 59,06 | „ 4,68 | „ 11,97 | „ 9,35% |

Dünnschichtchromatographische Untersuchung der Sulfoxide XII und XIII. System 1: Kieselgel HF-254 MERCK; Heptan-CHCl<sub>3</sub>-Äthanol (1+1+1 Vol.-Tl.); System 2: Kieselgel HF-254 MERCK; CHCl<sub>3</sub>-Me (3+1 Vol.-Tl.); Nachweis: UV. 254 nm; DRAGENDORFF-Reagenz Nr. 92 [10].

|                    | Sulfoxid XII/System 1 | Sulfoxid XIII/System 2 |
|--------------------|-----------------------|------------------------|
| Rf Hauptkomponente | 0,53                  | 0,48                   |
| Rf Nebenkompente   | 0,35                  | 0,26                   |

Kolorimetrische Bestimmung: 200 µg XII bzw. XIII wurden im System 1 bzw. 2 getrennt, die Flecke im UV. lokalisiert, abgehoben und mit CHCl<sub>3</sub>-Me (1+1 Vol.-Tl.) eluiert. Die Eluate brachte man im Vakuum zur Trockne, löste die Rückstände in CHCl<sub>3</sub> und bestimmte den Gehalt mit der Tropäolin-Methode [11].

Präparative Trennung zur IR.-Spektroskopie: 140 mg XII bzw. XIII wurden wie oben getrennt und aufgearbeitet. Die Rückstände der Eluate löste man in wenig 1N HCl, schüttelte 2mal

mit Ae aus, stellte die wässrigen Phasen mit konz. Ammoniaklösung alkalisch und schüttelte mit  $\text{CHCl}_3$  aus. Die über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten  $\text{CHCl}_3$ -Auszüge wurden im Vakuum zur Trockne gebracht. Die Rückstände dienten zur Aufnahme der IR.-Spektren (KBr).

## SUMMARY

Neuroleptics are found in the 11-amino substituted dibenzo[b, f]-1,4-thiazepine and dibenzo[b, f]-1,4-oxazepine series III. They may be synthesized by aminolysis of the iminochlorides VI and/or by BISCHLER-NAPIERALSKI ring closure of the urea II with  $\text{POCl}_3$ .

The dibasic amidines III with a piperazinyl moiety are hydrolysed to the lactams V by aqueous acid. Monobasic amidines with a piperidinyl substituent are much more stable to hydrolysis and in general the thiazepines are more stable than the corresponding oxazepines.

Oxidation of the thiazepine derivatives III-9 and III-10 with  $\text{H}_2\text{O}_2$  in glacial acetic acid at  $20^\circ$  yields a mixture of sulphoxide-lactam XI, sulphoxide XII resp. XIII and sulphone IX resp. X, whereas oxidation with  $\text{HJO}_4$  gives only the sulphoxide XII resp. XIII. Analytical studies of the sulphoxides XII and XIII point to the occurrence of labile stereoisomers.

Forschungsinstitut der  
Dr. A. WANDER AG, 3001 Bern

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. HUNZIKER, F. KÜNZLE & J. SCHMUTZ, *Helv.* **49**, 1433 (1966).
- [2] G. STILLE, H. LAUENER, E. EICHENBERGER, F. HUNZIKER & J. SCHMUTZ, *Arzneim.-Forsch.* **15**, 841 (1965); G. STILLE, *ibid.* **16**, 253 (1966).
- [3] G. STILLE, H. ACKERMANN, E. EICHENBERGER & H. LAUENER, *Int. J. Neuropharmacol.* **4**, 375 (1965).
- [4] J. R. BOISSIER, P. SIMON & J. FICHELE-PAGNY, *C. R. Séances Soc. Biol.* **158**, 1256 (1964).
- [5] J. DELAY, P. DENIKER, D. GINESTET & P. PÉRON-MAGNAN, *Ann. médico-psychol.* **2**, 402 (1964); D. BENTE, M.-P. ENGELMEIER, K. HEINRICH, H. HIPPIUS & W. SCHMITT, *Arzneim.-Forsch.* **16**, 314 (1966); H. GROSS & E. LANGNER, *ibid.* **16**, 316 (1966); P. DENIKER & D. GINESTET, *Thérapie* **21**, 615 (1966).
- [6] G. M. BADGER, J. H. SEIDLER & B. THOMSON, *J. chem. Soc.* **1951**, 3207.
- [7] L. M. MOHUNTA & J. N. RÁY, *J. chem. Soc.* **1934**, 1263.
- [8] J. SCHMUTZ, F. KÜNZLE, F. HUNZIKER & A. BÜRKI, *Helv.* **48**, 336 (1965).
- [9] N. J. LEONARD & C. R. JOHNSON, *J. org. Chemistry* **27**, 282 (1962).
- [10] E. MERCK AG, «Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papierchromatographie», Darmstadt 1964, S. 22.
- [11] A. HÄUSSLER & P. HADJU, *Arzneim.-Forsch.* **72**, 411 (1962).
- [12] O. SCHINDLER, H. LEHNER, W. MICHAELIS & J. SCHMUTZ, *Helv.* **46**, 1097 (1963); W. MICHAELIS, O. SCHINDLER & R. SIGNER, *Helv.* **49**, 42 (1966).
- [13] F. MAUTHNER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **39**, 3593 (1906).
- [14] J. D. C. MOLE & E. E. TURNER, *J. chem. Soc.* **1939**, 1720.
- [15] J. SOVA, A. SEKERA & C. VRBA, *Chem. Listy* **51**, 2339 (1957); *Chem. Abstr.* **52**, 6249a (1958).