

SUMMARY

The results of the X-ray analysis of 1,1,5,5-tetramethylcyclodecane-8-carboxylic acid do not correspond to a reasonable molecular structure. When used as a starting-point for a strain-energy minimization calculation based on semi-empirical potential functions, they lead to two new conformations for the cyclodecane ring. It is shown that the X-ray results can be explained by assuming that the crystal consists of a random mixture of these two conformations.

Organisch-Chemisches Laboratorium,
Eidg. Technische Hochschule, Zürich
Department of Chemical Physics,
WEIZMANN Institute of Science,
Rehovoth, Israel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. BIXON, H. DECKER, J. D. DUNITZ, H. ESER, S. LIFSON, C. MOSSELMAN, J. SICHER & M. SVOBODA, *Chem. Commun.* 1967, 360.
 [2] J. D. DUNITZ & H. ESER, *Helv.* 50, 1565 (1967).
 [3] M. SVOBODA, A. T. YUDIN & J. SICHER, *Coll. czechoslov. chem. Commun.*, im Druck.
 [4] E. HUBER-BUSER & J. D. DUNITZ, *Helv.* 43, 760 (1960); 44, 2027 (1961); 49, 1821 (1966).
 [5] J. D. DUNITZ & K. VENKATESAN, *Helv.* 44, 2033 (1961).
 [6] J. D. DUNITZ & H. P. WEBER, *Helv.* 47, 951 (1964).
 [7] M. H. MLADÉCK & W. NOWACKI, *Helv.* 47, 1280 (1964).
 [8] W. R. BUSING & H. A. LEVY, *Acta crystallogr.* 17, 142 (1964).
 [9] J. B. HENDRICKSON, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 4854 (1964).
 [10] K. B. WIBERG, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 1070 (1965).
 [11] M. BIXON & S. LIFSON, *Tetrahedron* 23, 769 (1967).
 [12] R. G. SNYDER & J. H. SCHACHTSCHNEIDER, *Spectrochim. Acta* 21, 169 (1965).
 [13] J. COOPS, H. VAN KAMP, W. A. LAMBREGETS, J. VISSER & H. DECKER, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 79, 1226 (1960).

164. Über Alkaloide aus *Laurelia novae-zelandiae* A. CUNN.

5. Mitteilung über natürliche und synthetische Isochinolinderivate¹⁾

von **Karl Bernauer**

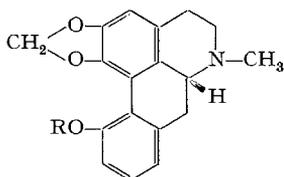
(16. VI. 67)

Aus *Laurelia novae-zelandiae* A. CUNN. (Pukatea tree) sind früher die Alkaloide Pukatein (I) [2] [3], Laurelin (VI) [2] [3] und Laurepukin (III) [3] [4] isoliert worden. Im Zusammenhang mit der Entdeckung der Proaporphine [5] [6] schien diese Pflanze erneut von Interesse.

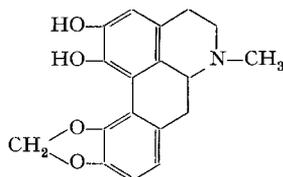
Nachstehend wird über die Auftrennung eines von der Firma E. F. STEINMETZ, Amsterdam, gelieferten «Pukatea»-Extraktes berichtet. Neben (–)-Pukatein (I) konnten aus dem Material noch folgende Alkaloide rein gewonnen werden:

¹⁾ 4. Mitteilung: [1].

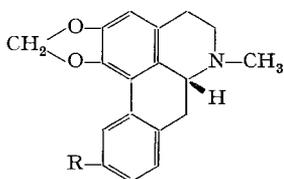
(-)-Pukatein-methyläther (II), (-)-Roemerin (IV), (-)-Mecambrolin (V), (+)-Boldin (VII), (+)-Isoboldin (VIII), (+)-Laurolitsin (IX) und (+)-Stepharin (X). Laurelin (VI) und Laurepukin (III) wurden nicht gefunden. (-)-Pukatein-methyläther (II) ist bisher nicht als Naturstoff beschrieben, wurde aber aus (-)-Pukatein (I) und totalsynthetisch [7] hergestellt. Von Mecambrolin war bislang nur der (+)-Antipode bekannt [8].



I R = H: (-)-Pukatein

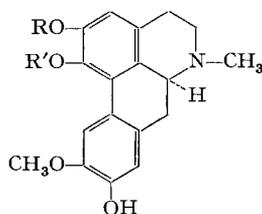
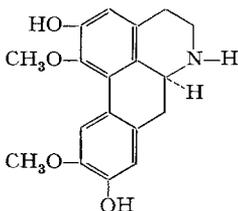
II R = CH₃: (-)-Pukatein-methyläther

III Laurepukin

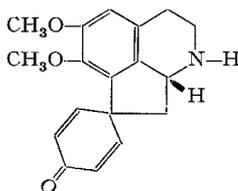


IV R = H: (-)-Roemerin

V R = OH: (-)-Mecambrolin

VI R = OCH₃: (-)-LaurelinVII R = H, R' = CH₃: (+)-BoldinVIII R = CH₃, R' = H: (+)-Isoboldin

IX (+)-Laurolitsin



X (+)-Stepharin

Die Daten, welche die Identifizierung der einzelnen Verbindungen erlaubten, sind im exp. Teil angeführt. Die angegebenen absoluten Konfigurationen wurden, soweit noch nicht sicher bekannt, nach CRAIG & ROY [9] anhand der ORD.-Spektren ermittelt²⁾.

Der Verfasser dankt Herrn CH. JENNY für die Ausführung der Versuche, der Abteilung für Physik und Physikalische Chemie der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG. (Leitung Dr. M. KOFLER) für die Aufnahme und Interpretation von UV.-, IR.-, NMR.-, ORD.- und Massenspektren, dem Mikroanalytischen Laboratorium der Firma (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) für Analysen.

²⁾ Charakteristische $[\alpha]$ -Werte im experimentellen Teil.

Experimenteller Teil³⁾

Isolierung der Alkaloide. 500 ml des gelieferten «Extraktkonzentrats» wurden in einer Mischung von 5 l Wasser und 250 ml Methanol aufgenommen. Durch Zutropfen von 0,1N wässr. Ammoniak stellte man ein pH von etwa 9 ein. Die Lösung wurde 6mal mit je 2 l Methylenchlorid ausgerührt. Die Auszüge wurden zusammen über Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft: 407 g Rohalkaloide. (-)-Pukatein (I) kann durch direkte Kristallisation erhalten werden: 100 g Rohalkaloide wurden in 700 ml abs. Äthanol heiss gelöst. Nach Einengen auf 400 ml und längerem Stehen im Eisschrank kristallisieren 16,0 g Rohpukatein (Smp. 198–203°) aus. Durch Umkristallisation aus Äthanol erhielt man daraus 10,8 g reines (-)-Pukatein vom Smp. 208–212°⁴⁾; mit authentischem (-)-Pukatein identifiziert durch Misch-Smp. und IR.-Vergleich (KBr). $[\alpha]_D^{26} = -240,4^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,097$; Äthanol); $[\alpha]_{220} = +59000^\circ$; $[\alpha]_{240} = -55000^\circ$.

$C_{18}H_{17}O_3N$ (295,32) Ber. C 73,20 H 5,80 N 4,74% Gef. C 73,26 H 6,09 N 4,66%

Die Alkaloide II, IV, V, VII, VIII, IX und X erhielt man neben Pukatein durch folgenden *Trennungsgang*: 297 g Rohalkaloide wurden in 5 l Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wurde 17mal mit je 1 l 2-proz. Schwefelsäure extrahiert. Die wässrige Phase wurde unter Eiskühlung mit 3N wässr. Ammoniak auf ein pH von ca. 8,5 gebracht und mit insgesamt 16 l Methylenchlorid erschöpfend ausgezogen. Zur Abtrennung phenolischer Alkaloide schüttelte man die Methylenchloridlösung 17mal mit je 1 l 5-proz. Natronlauge und 2mal mit je 1 l 10-proz. Natronlauge aus. Die organische Phase gab nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen i. V. 100,5 g «nichtphenolische Alkaloide»⁵⁾. Die vereinigten Laugeauszüge wurden unter Eiskühlung mit konz. Schwefelsäure zunächst auf pH 6 gebracht; sodann stellte man mit wässr. Ammoniak wieder ein pH von ca. 8,5 ein. Erschöpfendes Ausschütteln mit Methylenchlorid und Aufarbeitung wie oben lieferte 104 g «phenolische Alkaloide».

Auftrennung der «nichtphenolischen Alkaloide»: (-)-Pukatein (I), (-)-Roemerin (IV), (-)-Pukatein-methyläther (II), (+)-Stepharin (X). Die 100,5 g Substanz löste man in 250 ml abs. Äthanol. Im Eisschrank kristallisierten 24,5 g Rohpukatein aus. Nach Einengen konnten nochmals 2,5 g Rohpukatein abgetrennt werden. Die Mutterlauge wurde i. V. eingedampft. Den Rückstand chromatographierte man an 3 kg Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm). Die Einzelaktionen wurden nach Charakterisierung durch DC. zu Sammelfractionen zusammengefasst:

Sammelfraktion	Lösungsmittel	l	g Eluat
1	CH ₂ Cl ₂ + 5% CH ₃ OH	1,5	0,7
2	CH ₂ Cl ₂ + 5% CH ₃ OH	1,2	23,8
3	CH ₂ Cl ₂ + 5% CH ₃ OH	1,8	22,2
4	CH ₂ Cl ₂ + 5% CH ₃ OH	1,4	2,4
5	CH ₂ Cl ₂ + 5% CH ₃ OH	1,1	1,5
6	CH ₂ Cl ₂ + 5% CH ₃ OH	1,7	4,5
7	CH ₂ Cl ₂ + 5% CH ₃ OH	0,6	0,6
8	CH ₂ Cl ₂ + 10% CH ₃ OH	4,7	10,3
9	CH ₂ Cl ₂ + 15% CH ₃ OH	4,6	1,3
10	CH ₃ OH	3,2	3,9

³⁾ Analysensubstanzen wurden bei 70–100° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet. Smp. der getrockneten Substanzen mit dem Smp.-Mikroskop bestimmt. Dünnschichtchromatographie (DC.) auf Platten aus Kieselgel G (MERCK) oder Aluminiumoxid (MERCK); Laufstrecke 10–15 cm. Die Alkaloide wurden durch Besprühen der Platten mit Kaliumjodoplatinat-Lösung sichtbar gemacht. Die optischen Drehungen im Bereich von 220–250 nm wurden auf einem in der Firma F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel, konstruierten photoelektrischen, selbstabgleichenden Polarimeter mit 0,5-proz. methanolischen Lösungen gemessen; Fehlergrenze in diesem Gebiet ca. $\pm 10\%$.

⁴⁾ In [3] ist für Pukatein der Smp. 200° angegeben.

⁵⁾ Eine saubere Trennung in phenolische und nichtphenolische Alkaloide wurde nicht erreicht, wie u. a. daraus zu ersehen ist, dass eine beträchtliche Menge Pukatein bei den «nichtphenolischen Alkaloiden» blieb.

Fraktion 2 gab bei der Kristallisation mit abs. Äthanol 9,0 g *Pukatein* (I) vom Smp. 200–202°.

Der in dem Gemisch von 20% Äther und 80% Hexan lösliche Anteil der Mutterlauge von Fraktion 2 (8,5 g) wurde an 500 g Aluminiumoxid (GIULINI, Akt. II) mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch chromatographiert. Die Einzelfraktionen wurden wiederum nach Charakterisierung durch DC. zu Sammelfraktionen vereinigt:

Sammelfraktion	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Liter	1,8	3,6	2,1	1,9	1,6	2,7
g Eluat	0,2	1,9	3,6	0,5	0,5	0,9

Aus der Lösung der Fraktion 2' in abs. Äther kristallisierten 520 mg (-)-*Roemerin* (IV) vom Smp. 85–86° aus. Umkristallisation aus Äthanol lieferte 330 mg Reinsubstanz, Smp. 100–103°; durch Misch-Smp. und IR.-Vergleich (KBr) mit authentischem (-)-*Roemerin* identifiziert. $[\alpha]_D^{25} = -97 \pm 1^\circ$ ($c = 0,200$, Äthanol).

$C_{18}H_{17}O_2N$ (279,32) Ber. C 77,39 H 6,13 N 5,01% Gef. C 77,13 H 6,21 N 4,76%

Aus Fraktion 3 erhielt man durch zweimalige Kristallisation aus Äther 380 mg (-)-*Pukatein-methyläther* (II), Smp. 136–138°; die Identität ergab sich aus IR.-Vergleich (KBr) und Misch-Smp. mit einem durch Diazomethan-Methylierung einer Methanollösung von *Pukatein* erhaltenen Präparat. $[\alpha]_D^{25} = -293,4 \pm 3^\circ$ ($c = 0,199$, Chloroform); $-271,0 \pm 3^\circ$ ($c = 0,105$, Äthanol); $[\alpha]_{220} = +78000^\circ$; $[\alpha]_{242} = -66000^\circ$. Das UV.-Spektrum (Äthanol) zeigt Maxima bei 213 (4,52), 272 (4,15) und 300 (3,95) nm ($\log \epsilon$); Minima bei 251 (3,83) und 286 (3,95) nm ($\log \epsilon$).

$C_{18}H_{19}O_3N$ Ber. C 73,76 H 6,19 N 4,52 OCH_3 10,32%
(309,38) Gef. „ 73,95 „ 6,23 „ 4,70 „ 9,88%

Aus den Fraktionen 4 bis 7, sowie 9 und 10, die komplizierte Gemische darstellen, konnten keine Reinsubstanzen gewonnen werden.

Fraktion 8 wurde aus Methylenechlorid-Äther kristallisiert: 5,1 g rohes *Stepharin*, Smp. 174–180°. Umkristallisation aus Methanol-Äther gab 3,2 g reines (+)-*Stepharin* (X), Smp. 180–182°, $[\alpha]_D^{25} = +155,0 \pm 2^\circ$ ($c = 0,155$, Äthanol).

$C_{18}H_{19}O_3N$ Ber. C 72,70 H 6,44 N 4,71 $2 OCH_3$ 20,86%
(297,34) Gef. „ 73,00 „ 6,63 „ 5,01 „ 20,76%

Die Substanz wurde weiter durch *Überführung in* (+)-*Pronuciferin* [9], Smp. 127–129°, Misch-Smp. mit authentischem *Pronuciferin* 127–129°, und durch Umwandlung in das N-Acetylderivat, Smp. 215–217° [6], charakterisiert.

$C_{20}H_{21}O_4N$ Ber. C 70,78 H 6,24 $2 OCH_3$ 18,28%
(339,40) Gef. „ 70,41 „ 6,18 „ 18,05%

Auftrennung der «phenolischen Alkaloide»: (-)-*Pukatein* (I), (-)-*Mecambrolin* (V), (+)-*Iso-boldin* (VIII), (+)-*Boldin* (VII), (+)-*Lawrolitsin* (IX). Aus den 104 g Substanz wurden durch Kristallisation aus Äthanol zunächst 12,0 g rohes *Pukatein* abgetrennt. Die Mutterlauge wurde i. V. eingedampft. Den Rückstand chromatographierte man an 2,8 kg Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm). Die Einzelfraktionen wurden nach Charakterisierung durch DC. zu Sammelfraktionen zusammengefasst:

Sammelfraktion	Lösungsmittel	l	g Eluat
1''	$CH_2Cl_2 + 5\% CH_3OH$	3,1	12,0
2''	$CH_2Cl_2 + 5\% CH_3OH$	1,9	0,6
3''	$CH_2Cl_2 + 5\% CH_3OH$	1,5	0,6
4''	$CH_2Cl_2 + 5\% CH_3OH$	2,6	0,3
5''	$CH_2Cl_2 + 5\% CH_3OH$	2,5	0,3
6''	$CH_2Cl_2 + 5\% CH_3OH$	1,8	0,4
7''	$CH_2Cl_2 + 5\% CH_3OH$	1,8	0,4
8''	$CH_2Cl_2 + 5\% CH_3OH$	3,0	6,0
9''	$CH_2Cl_2 + 5\% CH_3OH$	2,7	2,6
10''	$CH_2Cl_2 + 7\% CH_3OH$	2,2	3,0
11''	$CH_2Cl_2 + 7-15\% CH_3OH$	2,2	18,0
12''	$CH_2Cl_2 + 20-50\% CH_3OH$	5,3	16,0

Fraktion 1" lieferte bei der Kristallisation aus Äthanol 9,2 g *Pukatein*, Smp. 203–205°.

Aus den Fraktionen 2" bis 7" konnte keine kristallisierte Substanz gewonnen werden.

Die 6 g Substanz aus Fraktion 8" wurden in 100 ml Äthanol gelöst. Man versetzte die Lösung mit 12 ml 1 N Salzsäure, wobei 5,8 g Hydrochlorid ausfielen. Zweimalige Umkristallisation aus Methanol gab 2,4 g (-)-*Mecambrolin-hydrochlorid*, Smp. > 330°.

$C_{18}H_{17}O_3N$, HCl	Ber. C 65,16	H 5,47	N 4,22	Cl 10,60%
(331,81)	Gef. „ 65,25	„ 5,49	„ 4,31	„ 10,53%

Aus einer wässrigen Lösung von 200 mg Hydrochlorid fällte man mit Ammoniaklösung die *Base* aus, die nach zweimaliger Umkristallisation aus Äthanol bei 230–234° schmolz. $[\alpha]_D^{25} = -77,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,110$, Chloroform); $[\alpha]_{220} = +3600^\circ$; $[\alpha]_{250} = -32000^\circ$. UV.-Spektrum (Äthanol): Maxima bei 232 (4,42), 263 (4,09), 273 (4,12) und 308 (3,90) nm (log ϵ); Minima bei 252 (3,87), 269 (4,06) und 308 (3,90) nm (log ϵ). Das IR.-Spektrum der *Base* (KBr) ist praktisch deckungsgleich mit dem von (+)-*Mecambrolin*⁶⁾. Hieraus und aus den anderen angeführten Daten folgt, dass (-)-*Mecambrolin* (*V*) vorliegt.

2,6 g Substanz aus Fraktion 9" wurden in 50 ml Äthanol gelöst und mit 9,5 ml 1 N Salzsäure versetzt. Das sich ausscheidende Kristallisat wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert: 470 mg (+)-*Isoboldin-hydrochlorid*, Zers. ab 270°. UV.-Spektrum (Äthanol): Maxima bei 223 (4,56), 279 (4,11), 305 (4,19) nm (log ϵ); Minima bei 254 (3,74), 287 (4,03) nm (log ϵ).

$C_{19}H_{23}O_4N$, HCl	Ber. C 62,37	H 6,61	N 3,83	Cl 9,69%
(365,86)	Gef. „ 62,57	„ 6,31	„ 3,54	„ 9,49%

Aus einer wässrigen Lösung von 100 mg Hydrochlorid wurde mit Ammoniaklösung die *Base* ausgefällt, die nach Umkristallisation aus Äthanol bei 124–128° schmolz. Identifizierung durch IR.-Vergleich (KBr) und Misch-Smp. mit authentischem *Isoboldin*⁷⁾. $[\alpha]_D^{25} = +43^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,100$, Chloroform). $[\alpha]_{227} = -36000^\circ$; $[\alpha]_{250} = +40000^\circ$.

2,8 g Substanz aus Fraktion 10" wurden in wenig abs. Äthanol gelöst und mit äthanolischer Salzsäure neutralisiert, worauf 1,5 g Hydrochlorid auskristallisierten. Nach je einer Umkristallisation aus Methanol-Äther und Methanol erhielt man 305 mg (+)-*Boldin-hydrochlorid*, Smp. 212–220°.

$C_{19}H_{21}O_4N$, HCl	Ber. C 62,72	H 6,10	N 3,85	Cl 9,75%
(363,85)	Gef. „ 62,43	„ 6,37	„ 3,73	„ 9,51%

Aus 100 mg Hydrochlorid wurde die *Base* freigesetzt, die nach Umkristallisation aus Äther bei 162–164° schmolz: (+)-*Boldin* (*VII*), $[\alpha]_D^{25} = +127,0^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,100$, Äthanol). Identifizierung durch Misch-Smp. und IR.-Vergleich (KBr) mit authentischem *Boldin*.

Fraktion 11" erwies sich als ein kompliziertes Gemisch, aus welchem keine Reinsubstanzen gewonnen werden konnten.

15,5 g Substanz aus Fraktion 12" wurden mit Benzol+20% Methanol über 700 g Aluminiumoxid (Akt. II) filtriert. Man erhielt 9,0 g Substanz, die zwischen Methylchlorid und Wasser verteilt wurden, wobei man in der Wasserphase mit Ammoniak ein pH von ca. 9 einstellte. Die resultierende organische Phase enthielt noch 6 g Substanz, welche mit Methanol an 500 g Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm) chromatographiert wurden. Die im DC. einheitlichen Fraktionen wurden zusammengefasst: 4,5 g Substanz. Zweimaliges Umlösen aus Methylchlorid lieferte 2,5 g eines schwach rötlichen Pulvers vom Smp. 138–142°; $[\alpha]_D^{25} = +111^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,110$; Äthanol). $[\alpha]_{228} = -61000^\circ$; $[\alpha]_{248} = +49000^\circ$. Das Massenspektrum zeigt den Molekularpik bei m/e 313. Starke Signale werden gefunden bei m/e 312, 298, 284, 282, 269, 254 und 224. Dass es sich bei diesem Material um (+)-*Laurolitsin* handelt, wurde durch Herstellung des kristallisierten *Picronolats*, Smp. 238–246°, Misch-Smp. mit authentischem *Laurolitsin-picronolat*⁸⁾ ebenso, und durch IR.-Vergleich bewiesen. Ferner wurden 100 mg nochmals chromatographierter *Base* wie folgt in *Boldin* übergeführt: Die Lösung in 7,5 ml 95-proz. Äthanol wurde mit 0,1 ml 38-proz. Formaldehydlösung und 25 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach 5 Std. Stehen bei 20° dampfte man i. V. ein. Der

⁶⁾ Der Verfasser dankt Herrn Dr. J. SLAVÍK, Brno, für die Überlassung von (+)-*Mecambrolin*.

⁷⁾ Der Verfasser dankt Herrn Prof. Dr. R. TSCHESCHE, Bonn, für die Überlassung von (+)-*Isoboldin*.

⁸⁾ Der Verfasser dankt Herrn Dr. M. KOZUKA, Kyoto, für die Überlassung von *Laurolitsin-picronolat*.

Rückstand wurde in 7,5 ml Wasser gelöst und die Lösung 15 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Sodann wurde abgekühlt und mit CO₂ gesättigt. Der ausfallende Niederschlag wurde abgesaugt und mit Methylchlorid-Methanol 3:1 an 4 Kieselgelplatten (20 × 20 cm, Schichtdicke 0,25 mm) chromatographiert. Das Eluat der Hauptzone kristallisierte aus Methylchlorid-Äther: 30 mg (+)-Boldin, Smp. 161–163°. Die Identifizierung erfolgte durch Misch-Smp. und IR.-Vergleich mit authentischem (+)-Boldin.

SUMMARY

From an extract of *Laurelia novae-zelandiae* A. CUNN. the aporphine alkaloids (–)-pukateine (I), (–)-pukateine methyl ether (II), (–)-roemerine (IV), (–)-mecambroline (V), (+)-boldine (VII), (+)-isoboldine (VIII), (+)-laurolitsine (IX), and the proaporphine alkaloid (+)-stepharine (X) were isolated. Compounds II and V were up to now not described as natural alkaloids. These and the alkaloids IV, VII, VIII, IX and X are new for *L. novae-zelandiae*.

Chemische Forschungsabteilung
der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. BERNAUER, *Experientia* 20, 380 (1964).
- [2] B. ASTON, *J. chem. Soc.* 97, 1381 (1910).
- [3] G. BARGER & A. GIRARDET, *Helv.* 14, 481 (1931).
- [4] A. GIRARDET, *Helv.* 14, 504 (1931).
- [5] K. BERNAUER, *Helv.* 46, 1783 (1963); L. J. HAYNES, K. L. STUART, D. H. R. BARTON & G. W. KIRBY, *Proc. chem. Soc.* 1963, 280; B. GILBERT, M. E. A. GILBERT, M. M. DE OLIVEIRA, O. RIBEIRO, E. WENKERT, B. WICKBERG, U. HOLLSTEIN & H. RAPOPORT, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 694 (1964).
- [6] M. P. CAVA, K. NOMURA, R. H. SCHLESSINGER, K. T. BUCK, B. DOUGLAS, R. F. RAUFFAUF & J. A. WEISBACH, *Chemistry & Ind.* 1964, 282.
- [7] G. BARGER & E. SCHLITTLER, *Helv.* 15, 381 (1932).
- [8] J. SLAVÍK & L. SLAVÍKOVÁ, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* 28, 1720 (1963).
- [9] J. C. CRAIG & S. K. ROY, *Tetrahedron* 21, 395 (1965).

165. 11-Amino-5H-dibenzo[b, e]-1,4-diazepine

10. Mitteilung über siebengliedrige Heterocyclen¹⁾

von F. Hunziker, E. Fischer und J. Schmutz

(16. VI. 67)

Kürzlich haben wir über neuroleptisch wirksame semicyclische Amidine berichtet, die sich von Dibenzo[b, e]azepin (Morphanthridin) [2], Dibenzo[b, f]-1,4-oxazepin und -thiazepin [1] ableiten. Hier beschreiben wir die analogen Derivate V des 5H-Dibenzo[b, e]-1,4-diazepins, die ebenfalls neuroleptische Wirkung aufweisen [3]. Das 8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b, e]-1,4-diazepin (V-18; Tab. 1) erwies sich nach bisherigen klinischen Erfahrungen als Neurolepticum mit grosser therapeutischer Breite [4]. Da die Amidine V zeitlich vor den Morphanthridin- [2], Oxazepin- und Thiazepin-Analogen [1] zur Bearbeitung gelangten, mussten die Her-