

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⁾

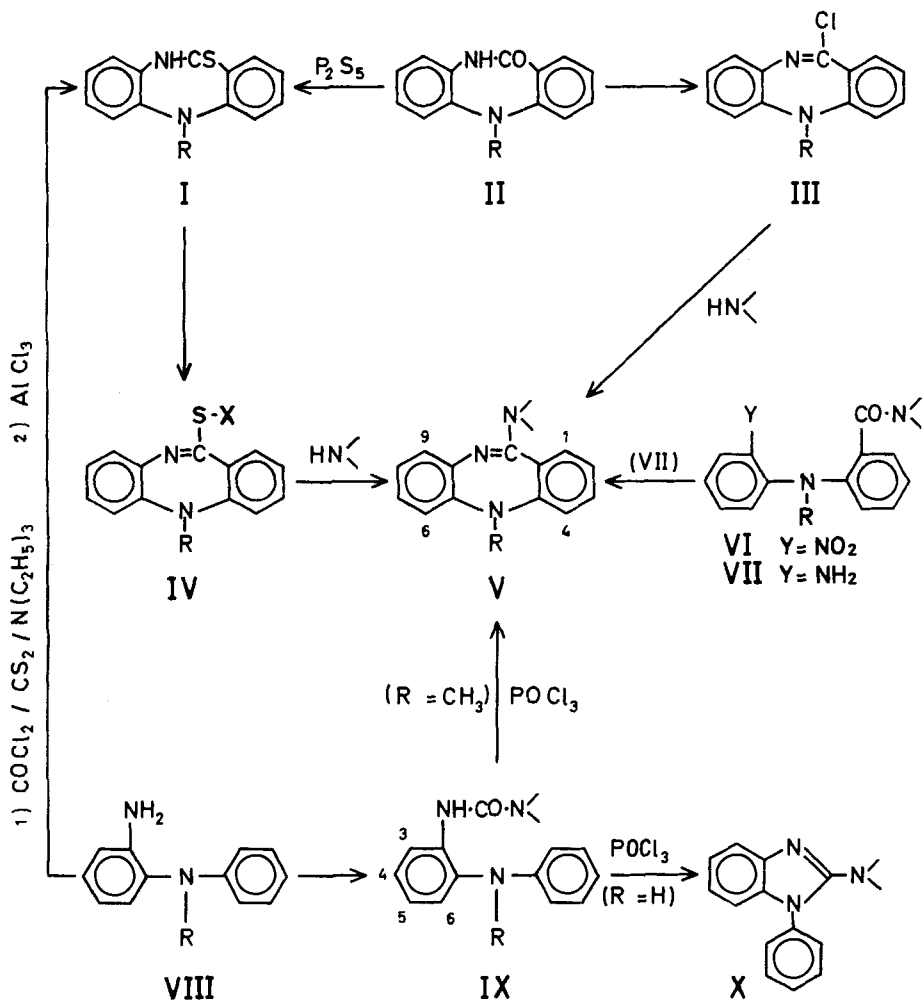
von **F. Hunziker**, **E. Fischer** und **J. Schmutz**

(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-piperaziny)-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-

stellungsmöglichkeiten für diese Stoffklasse zuerst ausreichend abgeklärt werden, wobei drei wesentlich verschiedene Synthesewege gefunden wurden:

1. *Aminolyse reaktiver Imidoderivate (III, IV)*: Die zuerst erprobte Synthese von Amidinen V über *Imidothioäther IV* erwies sich im Gegensatz zu den nachstehend beschriebenen Methoden als allgemein leicht gangbar. Die vorzugsweise verwendeten Methyläther IV ($X = CH_3$; Tab. 3) erhielt man in guter Ausbeute durch Methylierung der K-Salze der entsprechenden Thiolactame I mit Dimethylsulfat in Methanol-Dioxan. Die Methylierung in wässrigem Milieu bewährte sich weniger, weil die sehr schwer löslichen Thiolactame I mit wässrigen Alkalien kaum in Lösung zu bringen waren. Die Thiolactame I (Tab. 2) ihrerseits wurden aus den Lactamen II [5] durch Erhitzen mit P_2S_5 in Pyridin in guter Ausbeute gewonnen (Methode vgl. [6]).



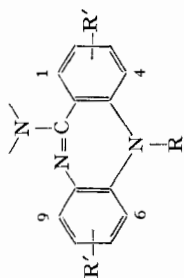
Für das Thiolactam I-26 wurde eine neue Darstellungsweise gefunden: N-Methyl-2-amino-diphenylamin VIII ($R = CH_3$) gab mit Phosgen in CS_2 in Gegenwart von Triäthylamin in an sich bekannter Weise [7] das entsprechende Isothiocyanat, das als Rohprodukt mit $AlCl_3$ nach FRIEDEL-CRAFTS [7] in guter Ausbeute zu I-26 cyclisiert werden konnte. Bei Versuchen, diese der Lactam-Synthese aus Isocyanaten (intramolekulare LEUCKART-Reaktion [8]) analoge Methode auf N(5)-unsubstituierte Thiolactame I ($R = H$) zu übertragen, wurden auch mit modifizierten Verfahren [7] nur Derivate des 1-Phenylbenzimidazols erhalten.

Bei der Aminolyse der Imidothioäther IV zu den Amidinen V diente überschüssiges Amin als Lösungsmittel. Nachteilig war die Reaktionsträgheit der S-Methyläther, deren begrenzte thermische Beständigkeit andererseits keine beliebige Erhöhung der Reaktionstemperatur erlaubte. Zusatz katalytischer Mengen Eisessig analog der säurekatalysierten Aminolyse von 2-Thiohydantoin-S-methyläthern zu Glycocyamidinen [9] brachte bei der Aminolyse von IV-50 mit N-Methylpiperazin zu V-18 eine deutliche Verbesserung, wobei immerhin noch 4 Tage Rückfluss bis zu präparativ annehmbarem Umsatz nötig waren. Wie bei der Darstellung der Amidine V-21 und V-25 festgestellt wurde, sind die am N(5) methylierten Thioäther IV ($R = CH_3$) noch viel reaktionsträger. Es wurde auch versucht, analog den «aktivierten» Carbonsäureestern [10] elektronenziehende Gruppen in den Rest X von IV einzuführen, welche die nucleophile Substitution durch Amine erleichtern sollten. Imidothio-cyanmethyläther und *p*-nitrobenzyläther (IV, $X = -CH_2-CN$ bzw. $-CH_2-C_6H_4-NO_2(p)$; Tab. 3) konnten aus den entsprechenden Thiolactamen I mit *K-t*-butylat in Dioxan und Chloracetonitril bzw. *p*-Nitrobenzylchlorid in guter Ausbeute gewonnen werden. Die Aminolyse der Cyanmethyl-Verbindungen IV-40 und IV-42 zu den Amidinen V-3 bzw. V-5 gab – vermutlich wegen Nebenreaktionen mit dem entstandenen Thioglykolsäurenitril – nur geringe Ausbeuten an stark verunreinigten Produkten. Vorzügliche Resultate jedoch wurden mit den *p*-Nitrobenzyl-S-äthern erzielt; die Reaktionszeit konnte gegenüber den S-Methyläthern wesentlich reduziert werden.

Die naheliegende, für die entsprechenden Morphanthridine [2], Oxazepine und Thiazepine [1] bewährte Synthese über die *Imidchloride* III war gut gangbar für N(5)-methylierte Amidine V ($R = CH_3$). Die instabilen Imidchloride III wurden nicht isoliert; die aus den Lactamen II, z. B. durch Rückfluss mit PCl_5 in $CHCl_3$, erhaltenen Chlorierungsprodukte, welche die Imidchloride III wahrscheinlich als salzartigen Komplex [11] enthielten, wurden im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand in Dioxan oder Xylol mit Aminen umgesetzt. N(5)-unsubstituierte Amidine V ($R = H$) konnten auch unter Variation der Versuchsbedingungen nur in mässiger Ausbeute und zunächst stark verunreinigt gewonnen werden. Vermutlich führten die zur Darstellung der Imidchloride III verwendeten Chlorierungsmittel unter Angriff am Diphenylamin-NH zu Nebenreaktionen.

2. *Cyclodehydratisierung von Harnstoffen IX*: Diese bei den entsprechenden Oxazepinen und Thiazepinen [1] schon besprochene Reaktion bewährte sich nur für die Darstellung N(5)-substituierter Amidine V. Als Cyclisierungsmittel diente $POCl_3$. Die Harnstoffe IX wurden im allgemeinen dargestellt durch Phosgenierung von *o*-Aminodiphenylaminen VIII und Reaktion der nicht isolierten Carbamylchloride mit Aminen. Die Harnstoffe IX ($-N < = NH_2$) erhielt man aus *o*-Aminodiphenylaminen

Tabelle 1. *Hergestellte Amidine der Allgemeinformel V*



Nr.	R	R'	N	Base Smp./Lösungsm. a)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Berechnet %			Gefunden %		
						C	H	N	C	H	N
1	H	H	Piperidino	129-131°/Ae-Pe	C ₁₈ H ₁₆ N ₃	77,94	6,91	15,15	78,15	6,99	15,12
2	H	H	-NH(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	145-146°/An-Pe	C ₁₇ H ₂₀ N ₄	72,82	7,19	19,98	72,88	7,17	19,95
3	H	H	N-Methyl-piperazino	182-184°/An-Pe	C ₁₈ H ₂₀ N ₄	73,94	6,90	19,16	73,79	7,00	18,98
4	CH ₃	H	-NH ₂	167-168°/An-Pe	C ₁₄ H ₁₅ N ₃	75,31	5,87	18,82	75,12	5,74	18,25
5	CH ₃	H	Piperidino	161-163°/Ae-Pe	C ₁₉ H ₂₁ N ₃	78,31	7,26	14,42	78,03	7,15	14,33
6	CH ₃	H	-NH(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	176-177°/An-Pe	C ₁₈ H ₂₂ N ₄	73,43	7,53	19,03	73,56	7,49	19,06
7	CH ₃	H	-NH(CH ₃) ₃ N(CH ₃) ₂	73-75°/Ae-Pe	C ₁₉ H ₂₄ N ₄	73,99	7,84	18,17	74,02	7,92	18,42
8	CH ₃	H	N-Methyl-piperazino	122-124°/Ae-Pe	C ₁₉ H ₂₂ N ₄	74,48	7,24	18,29	74,58	7,28	18,57
9	H	2-Cl	N-Methyl-piperazino	201-203°/An-Pe	C ₁₈ H ₁₉ N ₄ Cl	66,15	5,86	17,14	66,03	5,83	17,32
10	H	3-Cl	N-Methyl-piperazino	169-171°/Ae-Pe	C ₁₈ H ₁₉ N ₄ Cl	66,15	5,86	17,14	66,20	5,87	16,87
11	H	7-Cl	N-Methyl-piperazino	178-179°/An-H ₂ O	C ₁₈ H ₁₉ N ₄ Cl	66,15	5,86	17,14	66,31	5,68	16,93
12	CH ₃	7-Cl	N-Methyl-piperazino	201-203°/An-H ₂ O	C ₁₉ H ₂₁ N ₄ Cl	66,95	6,21	16,44	66,96	6,26	16,37
13	H	8-CH ₃	N-Methyl-piperazino	188-190°/An-Pe	C ₁₉ H ₂₂ N ₄	74,48	7,24	18,29	74,43	7,19	18,07
14	CH ₃	8-CH ₃	N-Methyl-piperazino	171-173°/An-Pe	C ₂₀ H ₂₄ N ₄	74,96	7,55	17,49	75,08	7,53	17,18
15	H	8-Cl	-NH(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	156-158°/Ae-Pe	C ₁₇ H ₁₉ N ₄ Cl	64,85	6,08	17,80	65,07	6,10	17,47
16	H	8-Cl	-(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂	105-106°/Ae-Pe	C ₁₈ H ₂₁ N ₄ Cl	65,74	6,44	17,04	65,53	6,26	16,74
17 ^{b)}	H	8-Cl	Piperazino	ca. 108-120°/Ae-Pe	C ₁₇ H ₁₉ N ₄ Cl	65,27	5,48	17,91	65,11	5,76	17,70
18	H	8-Cl	N-Methylpiperazino	183-184°/An-Pe	C ₁₈ H ₂₁ N ₄ Cl	66,15	5,86	17,14	66,16	5,92	16,89
19	H	8-Cl	N-Äthylpiperazino	162-163°/Ae-Pe	C ₁₉ H ₂₁ N ₄ Cl	66,95	6,21	16,44	66,80	6,22	16,50
20	H	8-Cl	N-(β-Hydroxyäthyl)-piperazino	241-244°/Ch-Ae	C ₁₉ H ₂₁ N ₄ Cl	63,94	5,93	15,70	63,03	5,77	15,42
21	CH ₃	8-Cl	N-Methyl-piperazino	164-165°/Ae-Pe	C ₁₉ H ₂₁ N ₄ Cl	66,95	6,21	16,44	66,80	6,19	16,32
22	H	8-OCH ₃	N-Methyl-piperazino	183-184°/Ae-Pe	C ₁₉ H ₂₂ ON ₄	70,78	6,88	17,38	70,81	7,00	17,16
23	CH ₃	8-OCH ₃	N-Methyl-piperazino	133-139°/An-Pe	C ₂₀ H ₂₄ ON ₄	71,40	7,19	16,66	71,72	7,41	16,03
24	H	8-CF ₃	N-Methyl-piperazino	193-194°/Ae-Pe	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ F ₃	63,32	5,31	15,55	63,52	5,23	15,82
25	CH ₃	8-CF ₃	N-Methyl-piperazino	184-185°/Ae-Pe	C ₂₀ H ₂₁ N ₄ F ₃	64,16	5,65	14,96	64,66	5,70	15,64

a) Abkürzungen für Lösungsmittel siehe Einleitung zum exper. Teil.
 b) Enthält Kristall-Lösungsmittel; V-17 zur Analyse bei 180°/0,03 Torr destilliert.

und KOCN. Für am Diphenylamin-N unsubstituierte Amidine V ($R = H$) ist diese Ringschlussmethode nicht brauchbar, da auch hier die Reaktion unter Fünfringbildung ausweicht: aus IX ($R = H, -N < = NH_2$) [12] wurde 1-Phenyl-2-amino-benzimidazol ($X, -N < = NH_2$) [13] erhalten.

3. *Cyclodehydratisierung von Amino-amiden VII (Tab. 4)*: Amidine V sollten auch aus Amino-amiden VII formell unter Abspaltung von 1 Mol Wasser zugänglich sein. Die Verbindungen VII können aus den Säurechloriden der bekannten 2-Nitro-diphenylamin-2'-carbonsäuren [5] durch Umsatz mit Aminen zu VI und anschließende Reduktion der Nitrogruppe leicht gewonnen werden. Der Ringschluss konnte durch Erwärmen mit $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_5 , Polyphosphorsäure oder P_2S_5 verwirklicht werden. Als Zwischenprodukte sind im Sinne bekannter Amidinsynthesen reaktive Amid- oder Imid-chloride, Amid- oder Imid-phosphate bzw. Thioamide zu vermuten. Dieser Syntheseweg erwies sich jedoch den beiden andern gegenüber im allgemeinen als unterlegen. Die Ergebnisse sind in nicht abgeklärter Weise abhängig von der Struktur der Amino-amide VII, wobei aber auch solche mit unsubstituiertem Diphenylamin-N ($R = H$) verwendbar sind; aus VII ($R = H; -N < = -NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N(CH_3)_2$) erhielt man durch Ringschluss mit Polyphosphorsäure das entsprechende Amidin V-2.

Einige Amidine V wurden nach grundsätzlich verschiedenen Methoden synthetisiert, wodurch ihre Struktur gesichert wird; V-5 konnte erhalten werden durch Aminolyse des Methyl- und Cyanmethyl-imidothioäthers, durch Harnstoff- und Aminoamid-Cyclodehydratisierung. Die Amidine V sind, wie übrigens auch die Thioamide I und die Imidothioäther IV, gelbe Verbindungen. Unter Einwirkung von Mineralsäure werden sie zu den Lactamen II hydrolysiert.

Experimenteller Teil

Die *Analysen* wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Hr. A. EGLI) ausgeführt 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 Na_2SO_4 getrocknet, Filtrat im Vakuum zur Trockne gebracht.

Abkürzungen: Ae = Äther; Alk = Äthylalkohol; An = Aceton; Bz = Benzol; Ch = Chloroform; Di = Dioxan; Me = Methanol; (s) = Schulter (UV.-Spektren).

Auf verschiedenen Wegen synthetisierte Substanzen wurden durch Smp., Misch-Smp., Elementaranalyse, UV.- und IR.-Spektren identifiziert.

Thiolactame I (Tab. 2). – Alle Thiolactame wurden aus den Lactamen II durch Kochen mit P_2S_5 in Pyridin [6] in guter Ausbeute erhalten; einige waren schwierig zu reinigen (Analysenwerte!).

5-Methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin-11-thion (I-26) (aus VIII; R = CH₃): Eine Lösung von 4,9 g N-Methyl-2-amino-diphenylamin [14] und 2,78 g wasserfreiem Triäthylamin in 20 ml CS_2 wurde bei -15° unter Rühren zu 29 g einer 10,3-proz. Lösung von Phosgen in CS_2 getropft; bei 20° wurde noch 15 Min. weitergerührt. Nach 60 Std. Stehen bei 5° wurde vom Triäthylamin-HCl abgesaugt, das Filtrat auf ca. 100 ml eingengt. und mit 5 g wasserfreiem $AlCl_3$ 5 Std. gekocht. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mit Eiswasser zersetzt, der Niederschlag abgenutscht und mit verd. HCl, Wasser, verd. Sodalösung und Wasser gewaschen. Aus An- H_2O unter Zusatz von Kohle erhielt man 3,7 g (62%) gelbe Prismen, Smp. $215-216^\circ$. UV. (Alk): λ_{max} in nm (e): 236 (25500); 328 (12990). (Analyse: Tab. 2).

Imidothioäther IV (Tab. 3). – a) *Methyläther*. – *8-Chlor-11-methylthio-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (IV-50)*: 30,4 g Thiolactam I-33 (Tab. 2) wurden in 120 ml Di unter Erwärmen grösstenteils gelöst. Eine Lösung von 32,8 g (5 rel. Mol) KOH in 200 ml Me sowie 44,3 g Dimethylsulfat

(3 rel. Mol) wurden in der Weise zugesetzt, dass man zunächst $\frac{1}{4}$ der KOH-Lösung, darauf $\frac{1}{3}$ des Dimethylsulfats zutropfte. Nach 0,5 Std. Rühren wurden dieselben Zugaben wiederholt und nach weiteren 0,5 Std. Rühren der Rest KOH und Dimethylsulfat zutropft. Schon bei der ersten KOH-Zugabe ging der Rest Thiolactam in Lösung. Durch Regulierung der Zugaben wurde die Temperatur unter 50° gehalten. Nach weiteren 0,5 Std. Rühren wurde das ausgefallene K-methylsulfat abgesaugt, mit Me gewaschen, das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand zwischen Ae und Wasser verteilt (alkalische Reaktion der Wasserphase). Nach üblicher Aufarbeitung der Ätherphase erhielt man aus Ae-Pe 26,1 g (81%) blassgelbe Körner, Smp. $116-121^\circ$. UV. (Alk): λ_{max} in nm (ϵ): 212–213 (27100); 237–238 (26700); 364–367 (1020).

Analog wurden alle Methyläther (X = CH₃; Tab. 3) gewonnen.

b) *Cyanmethyläther*. – *5-Methyl-11-cyanmethylthio-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (IV-42)*: 2,4 g Thiolactam I-26 in 30 ml abs. Di wurden mit K-*t*-butylat aus 0,41 g K in 10 ml *t*-Butanol 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von 0,91 g Chloracetonitril rührte man 2 Std. bei 20° , anschließend 2 Std. bei 100° . Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand zwischen Ae und Wasser verteilt. Nach üblicher Aufarbeitung der Ätherphase erhielt man aus Ae-Pe 2,68 g (96%) gelbe Prismen, Smp. $145-150^\circ$.

Analog wurde IV-40 hergestellt.

c) *p-Nitrobenzyläther*. – *8-Chlor-11-(p-nitrobenzylthio)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (IV-51)*: 5,2 g Thiolactam I-33 in 80 ml abs. Di wurden mit K-*t*-butylat aus 0,82 g K und 4,1 g *p*-Nitrobenzylchlorid wie oben umgesetzt (Reaktionstemperatur aber 60°). Man erhielt aus An-Pe 7,1 g (89%) gelbe Prismen, Smp. $82-85^\circ$. UV. (Alk): λ_{max} in nm (ϵ): 214 (29900); 248–249 (26700); (s) 260 (24500).

Analog wurde IV-46 bereitet.

2-Ureido-diphenylamine IX. – *N-Methyl-2-ureido-diphenylamin*: Eine Lösung von 7,92 g *N*-Methyl-2-amino-diphenylamin [14] in 25 ml Eisessig wurde bis zur Grenze der Entmischung mit Wasser verdünnt und unter Rühren und Kühlen portionenweise mit 4,8 g KOCN versetzt. Nach kurzer Zeit entstand ein dicker Kristallbrei. Nach Verdünnen mit Wasser liess man 1 Std. bei 20° stehen, stellte mit 50 ml 2*N* HCl stark sauer und nutschte den Niederschlag ab. Aus An-H₂O erhielt man 8,10 g (84%) farblose Nadeln, Smp. $181-183^\circ$. UV. (Alk): λ_{max} in nm (ϵ): 241–242 (29400); 281 (7550).

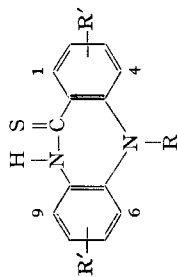
C₁₄H₁₅ON₃ (241,3) Ber. C 69,69 H 6,27 N 17,42% Gef. C 70,00 H 6,55 N 17,26%

N-Methyl-2-[(4-methyl-1-piperazinyl)-carbonamido]-4-chlor-diphenylamin: Eine Lösung von 6,98 g *N*-Methyl-2-amino-4-chlor-diphenylamin [15] und 3,64 g wasserfreiem Triäthylamin in 30 ml abs. Toluol wurde innert 1 Std. unter Rühren und Eis/Kochsalz-Kühlung zu einer Lösung von ca. 3,3 g (1,1 rel. Mol) Phosgen in 50 ml Toluol getropft. Nach 3 Std. Rühren bei 20° wurden 12 g *N*-Methylpiperazin zugetropft (exotherme Reaktion). Nach weiteren 3,5 Std. Rühren und Stehen über Nacht wurde im Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand zwischen Ae und verd. Ammoniaklösung verteilt und die Ätherphase zweimal mit Wasser gewaschen. Erschöpfende Extraktion mit verd. Essigsäure, Fällung der basischen Anteile mit konz. Ammoniaklösung, Aufnehmen in Ae und übliche Aufarbeitung gaben 4,15 g rohen Harnstoff, der direkt zum Amidin V-21 cyclisiert wurde.

Analog wurde die dem Amidin V-5 (Tab. 1) entsprechende Vorstufe hergestellt.

2-Amino-2'-carboxamido-diphenylamine VII (Tab. 4). – *N-Methyl-2-nitro-diphenylamin-2'-carbonsäure-(β -dimethylamino-äthyl)-amid (VI-63)*: 30,5 g *N*-Methyl-2-nitro-diphenylamin-2'-carbonsäure wurden mit 20 ml SOCl₂ in 110 ml Ch 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Einengen im Vakuum wurde das rohe Säurechlorid in 165 ml Bz aufgenommen, vorsichtig mit 48,4 g *as*-N,N-Dimethyläthylendiamin versetzt und anschliessend 0,5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die basischen Anteile extrahierte man mit verd. Salzsäure, woraus die Base mit konz. Ammoniaklösung gefällt und in Bz aufgenommen wurde. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man aus An-Pe 25,7 g (67%) dunkelgelbe Prismen, Smp. $76-77^\circ$.

N-Methyl-2-amino-diphenylamin-2'-carbonsäure-(β -dimethylamino-äthyl)-amid (VII-64): 25,5 g Nitroamid VI-63 wurden in 180 ml Feinsprit mit 1,8 g 5-proz. Pd-Kohle bei Normaldruck/20° hydriert. Nach Absaugen vom Katalysator wurde das Filtrat im Vakuum eingengt, der Rückstand in verd. HCl gelöst, die Lösung mit Kohle geklärt, die Base mit konz. Ammoniaklösung gefällt

Tabelle 2. *Hergestellte Thiolactame der Allgemeinformel I*

Nr.	R	R'	Smp. aus An-H ₂ O*)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Berechnet %			Gefunden %		
					C	H	N	C	H	N
26	CH ₃	H	215-216°	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ S (240,3)	69,97	5,03	11,66	70,61	4,95	11,65
27	H	2-Cl	247-256°	C ₁₃ H ₉ N ₂ ClS (260,7)	59,88	3,48	10,74	60,02	3,58	10,77
28	H	3-Cl	236-242°	C ₁₃ H ₉ N ₂ ClS (260,7)	59,88	3,48	10,74	60,02	3,52	10,66
29	H	7-Cl	273-274°	C ₁₃ H ₉ N ₂ ClS (260,7)	59,88	3,48	10,74	59,93	3,54	10,67
30	CH ₃	7-Cl	233-238°	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ ClS (274,8)	61,19	4,04	10,20	61,49	4,09	10,03
31	H	8-CH ₃	232-237°	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ S (240,3)	69,97	5,03	11,66	70,14	5,12	11,45
32	CH ₃	8-CH ₃	248-252°	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ S (254,3)	70,83	5,55	11,02	70,18	5,33	10,89
33	H	8-Cl	253-262°	C ₁₃ H ₉ N ₂ ClS (260,7)	59,88	3,48	10,74	59,82	3,40	10,53
34	CH ₃	8-Cl	ca. 240° (Zers.)	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ ClS (274,8)	61,19	4,04	10,20	61,20	4,09	10,18
35	H	8-OCH ₃	244-256°	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ S (256,3)	65,60	4,72	10,93	64,70	4,71	10,51
36	CH ₃	8-OCH ₃	228-234°	C ₁₅ H ₁₄ ON ₂ S (270,3)	66,64	5,22	10,36	66,69	5,18	10,23
37	H	8-CF ₃	231-235°	C ₁₄ H ₈ N ₂ F ₃ S (294,3)	57,13	3,08	9,52	56,95	3,30	9,48
38	CH ₃	8-CF ₃	200-202°	C ₁₅ H ₁₁ N ₂ F ₃ S (308,3)	58,43	3,60	9,09	58,41	3,66	9,22

*) Abkürzungen für Lösungsmittel siehe Einleitung zum exper. Teil.

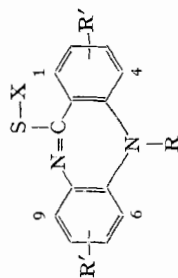
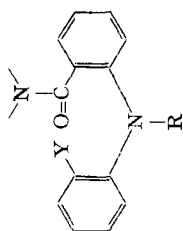


Tabelle 3. *Hergestellte Imidothioäther der Allgemeinformel IV*

Nr.	R	R'	X	Smp./ Lösungsmittel*)	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Berechnet %			Gefunden %		
						C	H	N	C	H	N
39	H	H	CH ₃	177-180°/Ae	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ S (240,3)	69,97	5,03	11,66	70,14	5,09	11,82
40	H	H	-CH ₂ ·CN	118-124°/Ae-Pe	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ S (265,3)	67,89	4,18	15,84	67,68	4,11	15,79
41	CH ₃	H	CH ₃	125-126°/Ae-Pe	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ S (254,3)	70,83	5,55	11,01	70,66	5,61	11,03
42	CH ₃	H	-CH ₂ ·CN	145-150°/Ae-Pe	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ S (279,3)	68,79	4,69	15,04	68,67	4,86	14,52
43	H	2-Cl	CH ₃	144-147°/Ae-Pe	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ ClS (274,8)	61,19	4,04	10,20	61,28	4,07	10,37
44	H	3-Cl	CH ₃	187-188°/Ae-Pe	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ ClS (274,8)	61,19	4,04	10,20	61,37	4,17	10,05
45	H	7-Cl	CH ₃	156-158°/An-Pe	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ ClS (274,8)	61,19	4,04	10,20	61,28	4,01	10,04
46	H	7-Cl	<i>p</i> -Nitrobenzyl	182-183°/An-Pe	C ₂₀ H ₁₄ O ₂ N ₃ ClS (395,9)	60,68	3,56	10,62	60,86	3,47	10,56
47	CH ₃	7-Cl	CH ₃	137-138°/Ae-Pe	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ ClS (288,8)	62,38	4,54	9,70	62,58	4,62	9,80
48	H	8-CH ₃	CH ₃	98-106°/An-Pe	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ S (254,3)	70,83	5,55	11,01	71,12	5,55	10,89
49	CH ₃	8-CH ₃	CH ₃	111-113°/Ae-Pe	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ S (268,4)	71,60	6,01	10,44	71,35	5,84	10,67
50	H	8-Cl	CH ₃	116-121°/Ae-Pe	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ ClS (274,8)	61,19	4,04	10,20	61,39	4,02	10,12
51	H	8-Cl	<i>p</i> -Nitrobenzyl	82-85°/An-Pe	C ₂₀ H ₁₄ O ₂ N ₃ ClS (395,9)	60,68	3,56	10,62	60,76	3,69	10,55
52	CH ₃	8-Cl	CH ₃	132-133°/Ae-Pe	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ ClS (288,8)	62,38	4,54	9,70	62,42	4,63	9,70
53	H	8-OCH ₃	CH ₃	126-128°/Ae-Pe	C ₁₅ H ₁₄ ON ₂ S (270,3)	66,64	5,22	10,36	66,62	5,24	10,39
54	CH ₃	8-OCH ₃	CH ₃	118-119°/Ae-Pe	C ₁₆ H ₁₆ ON ₂ S (284,4)	67,57	5,67	9,85	67,49	5,71	9,73
55	H	8-CF ₃	CH ₃	220-232°/Pe	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ F ₃ S (308,3)	58,43	3,60	9,09	58,44	3,83	9,39
56	CH ₃	8-CF ₃	CH ₃	186-187°/An-Pe	C ₁₆ H ₁₃ N ₂ F ₃ S (322,3)	59,61	4,07	8,69	59,51	4,28	8,61

*) Abkürzungen für Lösungsmittel siehe Einleitung zum exper. Teil.

Tabelle 4. *Hergestellte Verbindungen der Allgemeinformeln VI (Y = NO₂) und VII (Y = NH₂)*

Nr.	R	Y	N	Smp./ Lösungsmittel ^{a)}	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Berechnet %			Gefunden %		
						C	H	N	C	H	N
57	H	NO ₂	Piperidino	130–131°/An-Pe	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N ₃ (325,4)	66,44	5,89	12,92	66,56	5,95	12,75
58	H	NH ₂	Piperidino	131–132°/Ac	C ₁₈ H ₂₁ ON ₃ (295,4)	73,19	7,17	14,23	73,29	7,25	14,16
59 ^{b)}	H	NO ₂	-NH·CH ₂ ·CH ₂ ·N(CH ₃) ₂	95–97°/An-Pe	C ₁₇ H ₂₀ O ₃ N ₄ (328,4)	62,18	6,14	17,06	62,26	6,18	16,94
60 ^{c)}	H	NH ₂	N-Methyl-piperazino	112–113°/An-Pe	C ₁₈ H ₂₂ ON ₄ (310,4)	69,65	7,14	18,05	69,45	7,13	17,99
61	CH ₃	NO ₂	Piperidino	114–115°/An-Pe	C ₁₉ H ₂₁ O ₃ N ₃ (339,4)	67,24	6,24	12,38	67,15	6,12	12,40
62	CH ₃	NH ₂	Piperidino	156–157°/An-Pe	C ₁₉ H ₂₃ ON ₃ (309,4)	73,75	7,49	13,58	73,60	7,57	13,66
63	CH ₃	NO ₂	-NH·CH ₂ ·CH ₂ ·N(CH ₃) ₂	76–77°/Ac-Pe	C ₁₈ H ₂₂ O ₃ N ₄ (342,4)	63,14	6,48	16,36	63,23	6,62	16,50
64	CH ₃	NH ₂	-NH·CH ₂ ·CH ₂ ·N(CH ₃) ₂	115–116°/An-Pe	C ₁₈ H ₂₄ ON ₄ (312,4)	69,20	7,75	17,94	69,32	7,79	18,07
65	CH ₃	NO ₂	N-Methyl-piperazino	103–105°/An-Pe	C ₁₉ H ₂₂ O ₃ N ₄ (354,4)	64,39	6,26	15,81	64,40	6,25	15,91
66	CH ₃	NH ₂	N-Methyl-piperazino	110–112°/Ac-Pe	C ₁₉ H ₂₄ ON ₄ (324,4)	70,34	7,46	17,27	70,56	7,62	17,03

a) Abkürzungen für Lösungsmittel siehe Einleitung zum exper. Teil.

b) Die entsprechende Aminoverbindung (Y = NH₂) wurde als Öl, Sdp. 194–195°/0,03 Torr, erhalten.

c) Die entsprechende Nitroverbindung (Y = NO₂) wurde nicht rein isoliert.

und in Ch aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man aus Ae-Pe 20,8 g farblose Prismen, Smp. 115–116°.

Analog wurden alle Verbindungen der Tabelle 4 gewonnen.

Amidine V (Tab. 1). – 1. *Durch Aminolyse reaktiver Imidoderivate*. a) *Aus Imidothio-methyläthern IV* (Tab. 3). – 8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (V-18): 6,5 g IV-50 wurden mit 16 g N-Methylpiperazin und 4 Tropfen Eisessig²⁾ 100 Std. zum Rückfluss erhitzt (Ölbad 170°). Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand unter gelindem Erwärmen mit verd. Essigsäure behandelt. Nach Filtration von wenig Ungelöstem wurde das Filtrat mit Kohle geklärt, die Base mit konz. Ammoniaklösung gefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus An-Pe erhielt man 5,38 g (69%) gelbe Prismen, Smp. 183–184°. UV. (Alk): λ_{max} in nm (ϵ): 215 (27400); 230 (25800); 261 (16800); 297–298 (10500).

Analog wurden mit Ausnahme von V-4, V-7 und V-8 alle Amidine in Tabelle 1 hergestellt. Um unter diesen Bedingungen für V-21 (R = CH₃) eine vergleichbare Ausbeute zu erzielen, war ca. 1 Monat Rückfluss nötig!

b) *Aus Imidothio-p-nitrobenzyläthern IV* (Tab. 3). 24stdg. Rückfluss von 4,3 g IV-51 mit 10 ml N-Methylpiperazin und 3 Tropfen Eisessig gab nach Aufarbeitung wie oben das Amidin V-18 in 82% Ausbeute. – Analog wurde V-11 hergestellt.

c) *Aus Imidothio-cyanmethylläthern IV* (Tab. 3). – 5-Methyl-11-piperidino-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (V-5): 2,68 g IV-42 wurden mit 9 ml Piperidin 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Piperidins im Vakuum wurde der stark verharzte Rückstand in langwierigen, hier nicht näher zu beschreibenden Verteilungsoperationen in 2,46 g nicht weiter untersuchten Neutralstoff und 0,78 g Base aufgetrennt. Man erhielt daraus in weniger als 20-proz. Ausbeute das Amidin V-5 als zitronengelbe Körner, Smp. 161–163° (Ae-Pe). UV. (Alk): λ_{max} in nm (ϵ): 229 (26800); 263 (15100); 295–297 (9420).

Analog wurde V-3 gewonnen.

d) *Über Imidchloride III*. – 5-Methyl-8-chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (V-21): 5,0 g Lactam II (R = CH₃, R' = 8-Cl) [5] wurden mit 5,2 g PCl₅ in 185 ml abs. Ch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Einengen der braunen Lösung wurde der Rückstand bei 60° im Vakuum getrocknet und mit 80 ml Di und 20 ml N-Methylpiperazin 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Einengen der Lösung im Vakuum wurde der Rückstand zwischen Ae und Wasser verteilt und die Basenfraktion durch erschöpfende Extraktion mit verd. Essigsäure abgetrennt. Die mit konz. Ammoniaklösung freigesetzte Base wurde in Ae aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man aus Ae-Pe 4,17 g (63%) blass-gelbe Blättchen, Smp. 164–165°. UV. (Alk): λ_{max} in nm (ϵ): 217 (26500); 231 (25500); 266 (17300); 296 (10300).

Analog wurden V-7 und V-8 gewonnen.

2. *Durch Cyclodehydratisierung von 2-Ureido-diphenylaminen IX*. – 5-Methyl-11-amino-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (V-4): 7,05 g Harnstoff IX (R = CH₃, -N < = NH₂) wurden mit 15 ml POCl₃ in 140 ml abs. Toluol 3 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei sich ein gelbes Harz abschied. Den im Vakuum erhaltenen Rückstand verteilte man zwischen Ch und verd. Ammoniaklösung. Nach üblicher Aufarbeitung gab der harzige Chloroformrückstand bei erneuter Verteilung zwischen Ae und verd. HCl nur Spuren Neutralstoff. Die saure Phase (Hydrochlorid nur bei grosser Verdünnung löslich, sonst sirupige Fällung) klärte man mit Kohle, setzte mit konz. Ammoniaklösung die Base frei, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Aus An-Pe erhielt man 3,67 g (56%) hellgelbe Körner, Smp. 167–168°. UV. (Alk): λ_{max} in nm (ϵ): 223 (28400); 257–258 (17400). IR. (CCl₄): 3510 und 3400 cm⁻¹ (NH₂).

Analog (im allgem. bessere Ausbeuten durch 9stdg. Kochen im 10fachen Volumen POCl₃ ohne Toluol) wurden die Amidine V-5 und V-21 hergestellt.

1-Phenyl-2-amino-benzimidazol (X, -N < = NH₂) [13]: Aus IX (R = H, -N < = NH₂) [12] erhielt man mit POCl₃ wie oben farblose Prismen vom Smp. 150–151° (Lit.: Smp. 154–155° bzw. 151–152°). IR. (KBr): NH-Banden bei 3460 und 3320 cm⁻¹; (CHCl₃): NH-Banden bei 3530 und 3440 cm⁻¹. UV. (Alk): λ_{max} in nm (ϵ): 246–247 (14400); 284 (6720).

C₁₃H₁₁N₃ (209,25) Ber. C 74,62 H 5,30 N 20,08% Gef. C 74,82 H 5,40 N 19,42%

²⁾ Siehe theoret. Teil.

Zwischen der Formel X und dem desmotropen 1-Phenyl-2-imino-benzimidazolin konnte nicht sicher entschieden werden; das UV.-Spektrum in Alkohol war demjenigen von Vergleichssubstanzen mit fixiertem Chromophor X sehr ähnlich.

3. Durch Cyclodehydratisierung von 2-Amino-2'-carbaroyl-diphenylaminen VII (Tab. 4).

a) Mit Polyphosphorsäure. — 11-(β -Dimethylamino-äthylamino)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (V-2): 2,98 g 2-Amino-diphenylamin-2'-carbonsäure-(β -dimethylaminoäthyl)-amid, Sdp. 194–195°/0,03 Torr, wurden mit 30 g Polyphosphorsäure (mittlerer Kondensationsgrad ca. 3,4 [16]) 1,5 Std. bei 150° gerührt. Nach Zersetzung mit Eis wurde die Base mit konz. Ammoniaklösung ausgefällt und in Ae aufgenommen, wobei von etwas unlöslichem gelbem Kristallinat abfiltriert wurde. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung schüttelte man mit verd. Essigsäure aus. Die mit Kohle geklärte saure Phase wurde mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Ae ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Ätherrückstand (1,3 g) aus Ae-Pe 0,75 g (27%) blassgelbe Körner, Smp. 145–146°. UV. (Alk): λ_{max} in nm (ϵ): 223 (29900).

b) Mit P₂S₅. — 5-Methyl-11-piperidino-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (V-5): 3,10 g Aminoamid VII-62 (Tab. 4) wurden mit 3 g P₂S₅ in 30 ml Pyridin 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Einengen im Vakuum zur Trockne wurde der Rückstand mit 70 ml 2N Sodalösung und Wasser behandelt. Nach 1 Std. bei 20° hatte sich aus der alkalisch reagierenden Lösung ein gelbes Kristallinat abgeschieden, das in Bz aufgenommen wurde. Nach erschöpfender Extraktion mit verd. HCl wurde die saure Phase mit Kohle geklärt, mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Ae ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung gab der Ätherrückstand (1,63 g) aus Ae-Pe 1,49 g (51%) zitronengelbe Körner, Smp. 162–163°.

Analog wurde V-6 hergestellt.

8-Chlor-11-(4-äthyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepin (V-19) (aus V-17): Zu einer Lösung von 14,6 g V-17 in 90 ml Bz wurde unter Rühren bei 60° innert 20 Min. eine Lösung von 4,0 g (0,55 rel. Mol) Äthyljodid in 20 ml Bz getropft, die Mischung 9 Std. bei 60° weitergerührt und über Nacht bei 20° belassen. Das abgeschiedene Hydrojodid von V-17 wurde abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand (4,8 g) wurde in Ae gelöst und an Al₂O₃ geklärt. Aus Ae-Pe erhielt man 4,4 g (55%) gelbe Körner, Smp. 162–163°. UV. (Alk): λ_{max} in nm (ϵ): 214 (29400); 228–229 (26900); 258–259 (17500); 296–297 (10900).

SUMMARY

11-Amino-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepines V, several of which possess neuroleptic properties, have been prepared using three methods:

1. Aminolysis of either iminothioethers IV (X = methyl or an activating group such as cyanomethyl and *p*-nitrobenzyl) or the iminochlorides III.
2. BISCHLER-NAPIERALSKI type cyclodehydration of *o*-anilinophenyl-ureas IX (only applicable for the synthesis of compounds V where R is other than hydrogen).
3. Cyclodehydration of amino-amides VII by various condensing agents.

Forschungsinstitut
DR. A. WANDER AG., 3001 Bern

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. SCHMUTZ, F. KÜNZLE, F. HUNZIKER & R. GAUCH, *Helv.* 50, 245 (1967).
- [2] F. HUNZIKER, F. KÜNZLE & J. SCHMUTZ, *Helv.* 49, 1433 (1966).
- [3] G. STILLE, H. LAUENER, E. EICHENBERGER, F. HUNZIKER & J. SCHMUTZ, *Arzneim.-Forsch.* 15, 841 (1965).
- [4] H. GROSS & E. LANGNER, *Wiener med. Wschr.* 116, 814 (1966).
- [5] F. HUNZIKER, H. LAUENER & J. SCHMUTZ, *Arzneim.-Forsch.* 13, 324 (1963).
- [6] F. HUNZIKER, F. KÜNZLE, O. SCHINDLER & J. SCHMUTZ, *Helv.* 47, 1163 (1964).
- [7] Isothiocyanate aus Dithiocarbamaten: HOUBEN-WEYL, «Methoden der organischen Chemie», Bd. 9, p. 869ff., Stuttgart 1955; FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen mit Isothiocyanaten: *ibid.* p. 882/883.

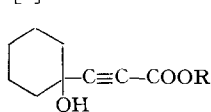
- [8] J. SCHMUTZ, F. KÜNZLE, F. HUNZIKER & A. BÜRKI, *Helv.* **48**, 336 (1965); daselbst frühere Literatur.
- [9] K. LEMPERT, J. BREUER & M. LEMPERT-SRÉTER, *Chem. Ber.* **92**, 235 (1959); K. LEMPERT & J. BREUER, *ibid.* **92**, 1710 (1959).
- [10] R. SCHWYZER, B. ISELIN & M. FEURER, *Helv.* **38**, 69 (1955).
- [11] H. H. BOSSHARD & H. CH. ZOLLINGER, *Helv.* **42**, 1659 (1959).
- [12] G. F. DUFFIN & J. D. KENDALL, *J. chem. Soc.* **1956**, 361; L. ROSNATI, *Gazz. chim. ital.* **86**, 275 (1956); M. C. KLOETZEL, ST. J. DAVIS & U. PANDIT, *J. med. pharmaceut. Chemistry* **1**, 197 (1959).
- [13] L. JOSEPH, *J. med. Chemistry* **6**, 601 (1963); A. M. SIMONOV & A. F. POZHARSKII, *Ž. obšč. Chim.* **33**, 2350 (1963); *Chem. Abstr.* **59**, 13967 h (1963).
- [14] F. R. STORRIE & ST. H. TUCKER, *J. chem. Soc.* **1931**, 2255.
- [15] F. HUNZIKER, F. KÜNZLE & J. SCHMUTZ, *Helv.* **49**, 244 (1966).
- [16] E. CHERBULIEZ & H. WENIGER, *Helv.* **29**, 2006 (1946).

166. Über die Reaktion von Propiolsäure und Propiolsäureester mit Cyclohexanon

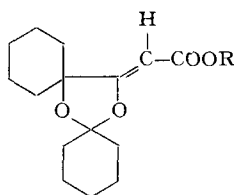
von C. A. Grob¹⁾ und A. Kaiser²⁾

(21. VI. 67)

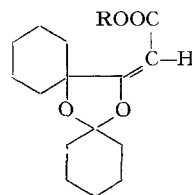
Nach Angaben der Literatur [1] entsteht durch Anlagerung von Propiolsäuremethylester $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{COOCH}_3$ an Cyclohexanon in Gegenwart von Natriumamid (1-Hydroxycyclohexyl)-propiolsäuremethylester (Ib). Bei Verwendung von Propiolsäure in Gegenwart von Kaliumhydroxid soll die entsprechende Säure Ia gebildet werden [2].



Ia R = H
Ib R = CH₃



IIa R = H
IIb R = CH₃
IIc R = (CH₃)₃C



IIIa R = H
IIIb R = CH₃
IIIc R = (CH₃)₃C

Wie wir vor längerer Zeit feststellten, nimmt die Addition von Propiolsäure oder deren Ester an Cyclohexanon bei Verwendung von Kalium-*t*-butylat als Base einen anderen Verlauf [3]. Dasselbe gilt für die KOH-induzierte Addition von Propiolsäure. In diesen Fällen werden jeweils zwei Molekeln Cyclohexanon an Propiolsäure bzw. an deren Ester addiert. Wie im folgenden gezeigt wird, entstehen unter diesen Bedingungen die stereoisomeren Spiroketale II und III.

Die Umsetzung von Propiolsäure mit Cyclohexanon in *t*-Butanol in Gegenwart von Kalium-*t*-butylat führt zu einer Säure C₁₅H₂₂O₄ vom Smp. 181° in 85% Ausbeute.

¹⁾ Institut für Organische Chemie, Universität Basel.

²⁾ Chemische Forschungsabteilung der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel.