

## 211. Synthèse d'analogues partiellement saturés des neuroleptiques tricycliques clothiapine et octoclothépine

3<sup>me</sup> Communication sur les antidépresseurs et les neuroleptiques tricycliques [1]

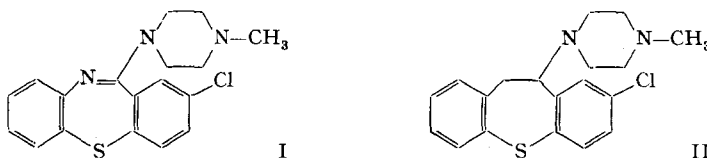
par P. Dostert et E. Kyburz<sup>1)</sup>

Département de Recherche Chimique de F. Hoffmann-La Roche & Cie, SA, Bâle

(2 IX 70)

*Summary.* In order to check if the pharmacological activity is retained when the non-substituted aromatic ring of the neuroleptics clothiapine (I) and octoclothépine (II) is saturated, we have prepared the *trans*-hexahydro-clothiapine XXIV and one of the two possible diastereoisomers each of *cis* and *trans* hexahydro-octoclothépine XL and XLI.

Depuis la découverte de l'activité neuroleptique de la chlorpromazine, de nombreux efforts ont été consacrés à la recherche de nouveaux agents de ce type, soit en apportant des variations dans la série des phénothiazines, soit par élaboration de structures nouvelles plus ou moins apparentées. Parmi ces dernières nous citerons les butyrophénones (halopéridol) [2] et deux prototypes qui ont paru récemment: la chloro-2-(méthyl-4-pipérazinyl-1)-11-dibenzo[*b.f*]thiazépine-1,4 (clothiapine) (I) et la chloro-2-(méthyl-4-pipérazinyl-1)-11-dihydro-10,11-dibenzo[*b.f*]thiépine (octoclothépine) (II).



L'étude pharmacologique [3] et clinique [4] de la clothiapine (I) ont abouti à sa commercialisation. L'octoclothépine (II), décrite récemment par Protiva et coll. [5] à la suite de travaux remarquables dans la série des dibenzo-thiépinés, paraît montrer de bonnes propriétés neuroleptiques [6].

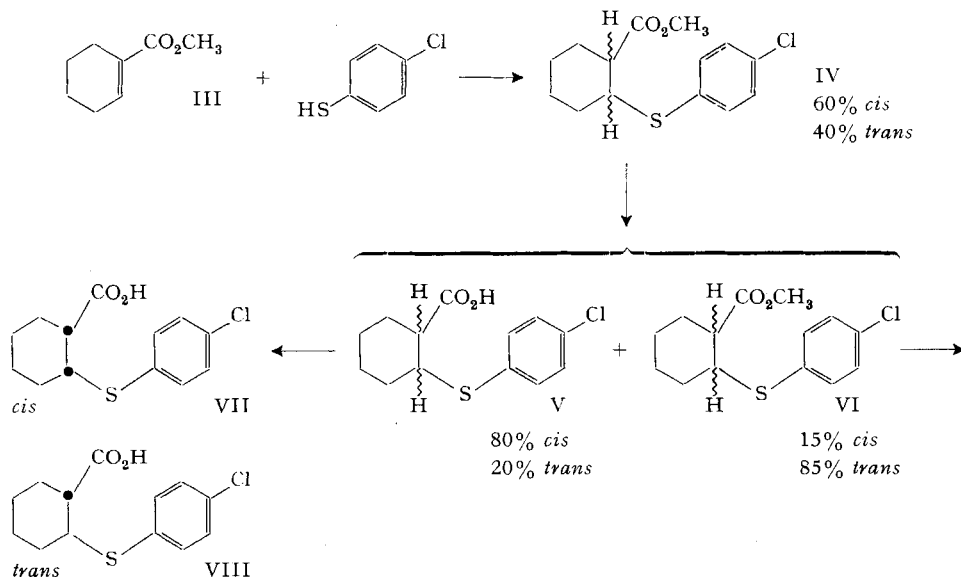
Dans un travail accompli dans le domaine des antidépresseurs, nous avons pu montrer que l'on peut conserver une certaine activité pharmacologique en saturant le noyau benzénique non substitué de dérivés de l'amitriptyline [1]. Nous avons cherché à savoir si dans le cas de molécules à activité neuroleptique telles que I et II – pour lesquelles nous ne pouvons pas nous appuyer sur les mêmes raisonnements et hypothèses quant à un possible mécanisme d'action au niveau des terminaisons neuronales – il serait tout de même possible d'aboutir à des substances actives en saturant l'un des noyaux. Pour ce faire nous avons choisi de saturer le noyau qui ne porte pas l'atome de chlore et de garder le reste de la molécule inchangé. La méthode de synthèse employée nous a permis de préparer l'analogue *trans* XXIV de I, mais non son isomère *cis*. La comparaison des modèles *Dreiding* montre d'ailleurs que

<sup>1)</sup> Avec la collaboration technique de M. J. Flota.

l'isomère *trans* possède la disposition spatiale la plus proche de celle de I. Il nous a par contre été possible de synthétiser les analogues *cis* et *trans*, respectivement XL et XLI, de II.

Notre travail était terminé lorsque *McEvoy & Allen* [7] ont publié la synthèse de l'analogue de I avec un atome d'oxygène à la place de celui de soufre et dans lequel un des noyaux C<sub>6</sub> est saturé tandis que l'autre ne porte pas d'atome de chlore; la stéréochimie du produit n'est d'ailleurs pas établie. Ce fait nous amène à présenter nos résultats.

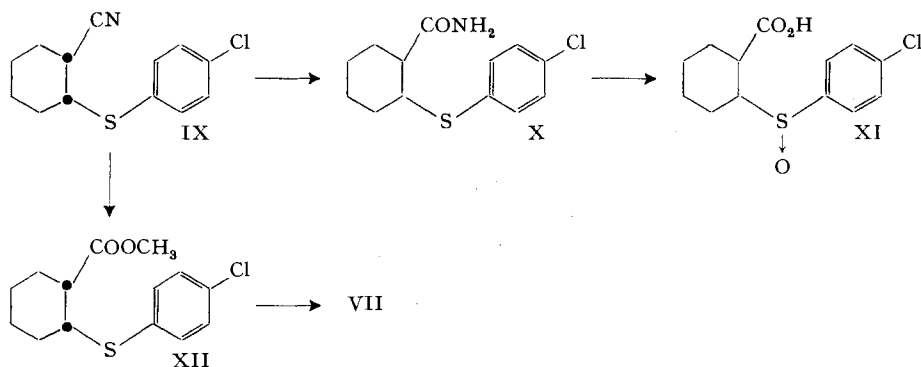
**1. Synthèse des acides intermédiaires.** – Les acides *p*-chlorophénylthio-2-cyclohexanecarboxyliques *cis* (VII) et *trans* (VIII) sont les produits intermédiaires communs à la synthèse des analogues de I et II. Nous les avons préparés selon le schéma ci-dessous :



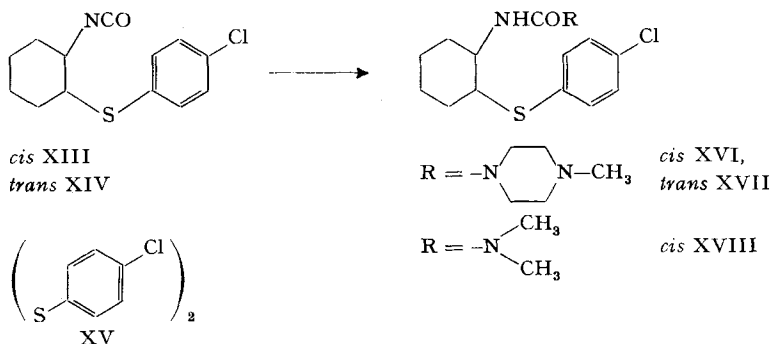
L'addition du *p*-chlorothiophénol au cyclohexène-1-carboxylate de méthyle (III) [8], dans les conditions décrites dans le cas du thiophénol et du cyclohexène-1-carbonitrile [9], fournit l'adduct IV que le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN.) et la chromatographie de partage en phase gazeuse (CG.) montrent être constitué du mélange des isomères *cis* et *trans* dans les proportions de 60 et 40% ( $\pm 5\%$ ). L'hydrolyse de l'ester *cis* dans l'acide chlorhydrique à 25% au reflux étant plus rapide que celle de l'isomère *trans*, on peut séparer une fraction acide V contenant environ 80% de *cis* et 20% de *trans* et une fraction neutre VI dans laquelle les mêmes isomères géométriques se trouvent dans la proportion de 15 à 85%. Par recristallisation de V, on obtient l'acide *cis* VII pur<sup>2)</sup>. L'hydrolyse alcaline du mélange VI conduit d'autre part à l'acide *trans* VIII pur; dans ces conditions l'ester *cis* se détruit par réaction de *Michael* inverse tandis que l'ester *trans* est simplement saponifié.

<sup>2)</sup> Les eaux-mères de recristallisation renferment un mélange des isomères *cis* et *trans* (environ 60/40%), qui servira à la préparation de la cétone XIX.

Toujours selon [9] nous avons également fait réagir le *p*-chlorothiophénol avec le cyclohexène-1-carbonitrile [10]. La RMN. montre que l'adduct obtenu IX est *cis*, ce qui implique que, dans ce cas, la réaction d'addition est cinétiquement contrôlée. L'hydrolyse de IX par l'acide chlorhydrique à 25% n'a pas été possible. Le traitement de IX par l'acide phosphorique selon [11] ne conduit pas à l'acide attendu mais à l'amide correspondant X. Ce dernier est transformé par l'acide nitreux selon [12] en acide-sulfoxyde XI<sup>3)</sup>. IX traité par le méthanol chlorhydrique fournit l'ester correspondant XII avec un rendement non satisfaisant. XII est transformé en acide *cis*, VII, par l'action de l'acide chlorhydrique à 25% au reflux. L'hydrolyse basique de IX, comme aussi son équilibration sous l'action d'une base dans l'éthanol, ne sont pas possibles car ces conditions provoquent la réaction de *Michael* inverse.



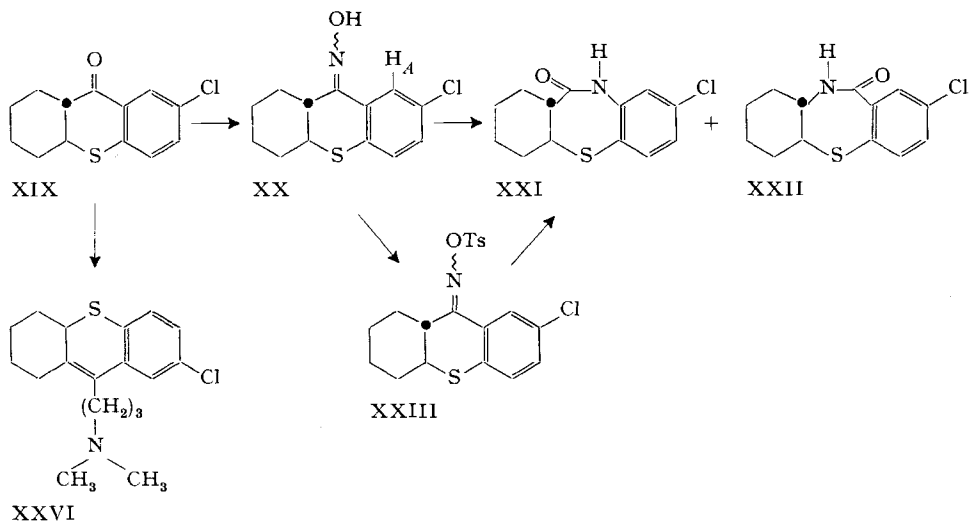
**2. Préparation de l'analogue *trans* de la clothiapine (I).** – Dans un premier temps nous avons pensé cycliser les isocyanates XIII et XIV facilement accessibles à partir des acides que nous venons de décrire; la cyclisation par  $\text{AlCl}_3$ , avec un excellent rendement, de la molécule à deux noyaux aromatiques a été décrite [13]. Dans notre cas cependant, dans les mêmes conditions ou dans des conditions plus douces ( $\text{SnCl}_4$  ou  $\text{AlCl}_3$  dans le tétrachloréthane à température ordinaire, à 40° ou à 80°), nous n'avons pas obtenu la formation de lactame. Le principal produit neutre isolé a



<sup>3)</sup> L'estérification de XI par le diazométhane donne un produit dont le spectre de RMN. présente 2 singulets pour le méthyle du groupe ester; ce qui indique la présence de 2 diastéréomères (chiralité du groupement sulfoxyde!).

toujours été le composé XV; il y a cassure de la molécule d'isocyanate. Pareillement nous n'avons pas réussi à cycliser les urées XVI, XVII et XVIII lorsque nous les avons soumises aux conditions qui cyclisent les composés correspondants en série dibenzénique [14] ( $\text{POCl}_3$  au reflux en présence ou non de  $\text{P}_2\text{O}_5$ ).

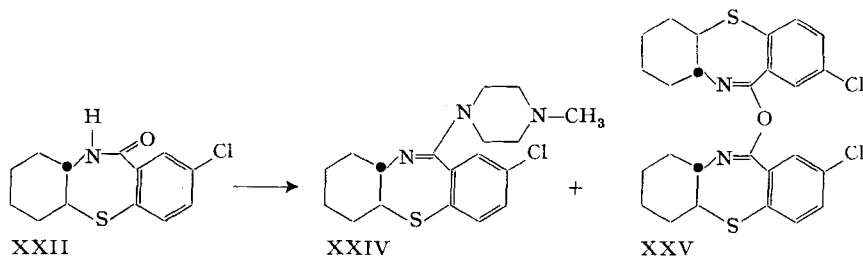
Ces échecs nous ont amenés à essayer la transposition de *Beckmann* sur l'oxime XX de la cétone XIX. Celle-ci est facilement accessible à partir du mélange des acides VII et VIII (voir note 2). Le chlorure d'acide correspondant au mélange est cyclisé par  $\text{AlCl}_3$  dans le dichlorométhane, et la fraction cétonique obtenue, équilibrée par l'éthylate de sodium dans l'éthanol au reflux, fournit la cétone *trans* XIX.



Le spectre de RMN. de l'oxime XX montre que nous obtenons un mélange des isomères *anti* et *syn* dans la proportion de 3/1<sup>4)</sup>. XX traité par  $\text{PCl}_5$  dans l'éther n'a pas donné lieu à la transposition de *Beckmann*. Par contre la réaction se fait avec un rendement de 80% dans l'acide polyphosphorique; on obtient un mélange 2/1 des lactames XXI et XXII que l'on peut séparer par chromatographie. Les structures ont été attribuées sur la base des spectres de RMN. (le proton du groupe NH de XXII est couplé avec le proton situé à la jonction des cycles). On a également pu constater que la transposition a conservé la jonction *trans* entre le noyau central et le cycle saturé. Le spectre de RMN. du tosylate XXIII préparé à partir de XX (rendement 85%) ne permet pas de savoir si XXIII se compose ou non d'un mélange d'isomères. Traité par le mélange acide acétique-eau au reflux selon [15], XXIII fournit exclusivement le lactame XXI (rendement 75%) qui ne conduit pas à l'analogue désiré de la clothiapine.

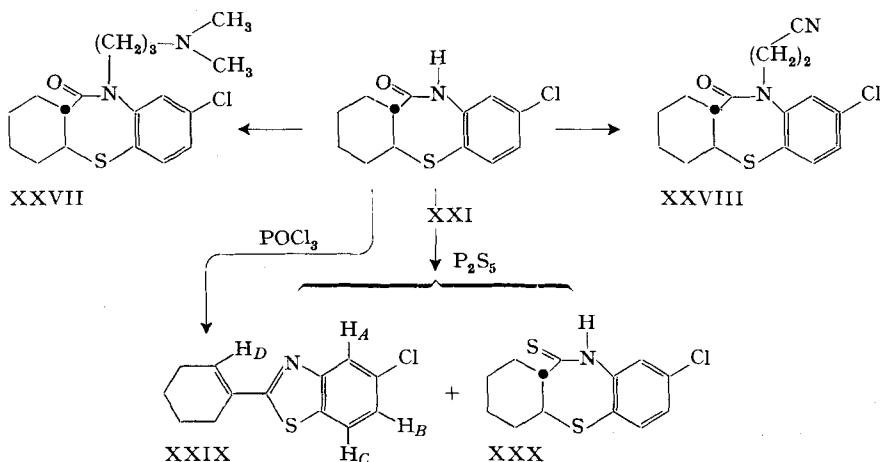
Pour arriver à notre but, nous avons traité le lactame XXII par  $\text{POCl}_3$  puis condensé le produit engendré, avec la méthyl-1-pipérazine selon [14]. A côté de

<sup>4)</sup> En tenant compte du fait que la transposition de *Beckmann* acido-catalysée peut avoir lieu avec équilibration totale ou non [15] [16] [17], nous ne pouvons pas préciser lequel des deux isomères *syn* ou *anti* prédomine dans le mélange XX.



l'analogue partiellement saturé de la clothiapine, XXIV, nous isolons une quantité importante de produit secondaire XXV.

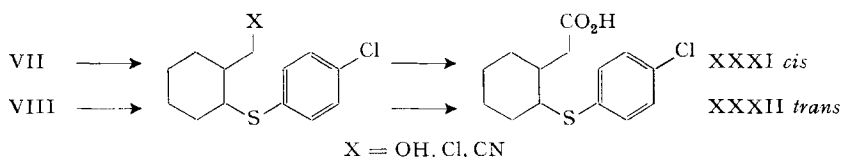
Enfin nous avons cherché à utiliser les produits intermédiaires et secondaires de la synthèse de la façon suivante: le sel organomagnésien obtenu à partir de la *N,N*-diméthyl-chloro-3-propylamine réagit avec l'hexahydrothioxanthone XIX pour donner après déshydratation l'amine XXVI, un analogue saturé du chlorprothixène [18]. Le lactame XXI alkylé selon [19] par la *N,N*-diméthyl-chloro-3-propylamine en présence d'amidure de sodium fournit l'amine XXVII. Le même lactame condensé avec l'acrylonitrile selon [20] donne XXVIII.



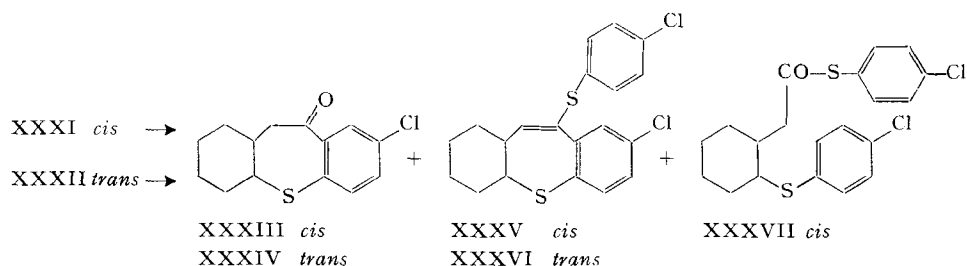
Le traitement de XXI par  $POCl_3$  ne conduit pas à l'iminochlorure attendu qui pourrait servir d'intermédiaire pour la synthèse de l'isomère de XXIV, mais à un produit de transposition: le composé XXIX. Cette réaction a aussi été observée par *McEvoy & Allen* [7] dans le cas de l'oxazépinone correspondante (*O* à la place de *S* dans XXI). La même contraction a lieu lorsque l'on traite XXI par  $P_2S_5$  dans la pyridine selon [21]. On aboutit à un mélange de benzothiazole XXIX et de thiolactame XXX dans la proportion de 2/1. XXX n'est pas un intermédiaire conduisant à XXIX car, remis dans les conditions de la réaction, il reste inchangé.

**3. Préparation des analogues *cis* et *trans* de l'octoclothépine (II).** – A partir des acides VII et VIII, nous avons préparé les acides homologues XXXI et XXXII en employant la méthode décrite par *Protiva* et coll. [5] pour la synthèse de l'octo-

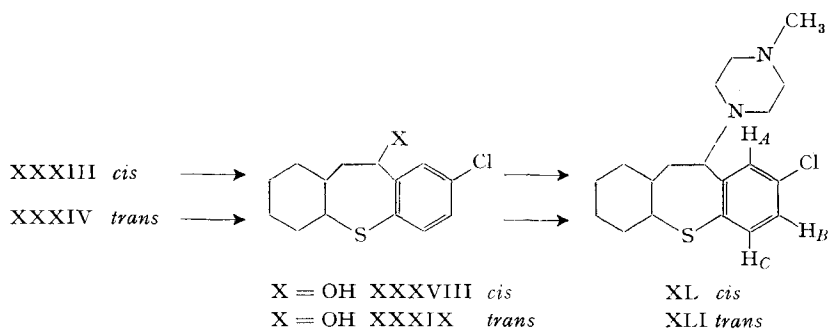
clothépine. Chaque acide est réduit par  $\text{AlLiH}_4$  en alcool correspondant qu'on transforme en chlorure qui réagit avec  $\text{NaCN}$  pour donner le nitrile. La saponification de ce dernier conduit aux acides XXXI et XXXII respectivement *cis* et *trans*.



Les acides XXXI et XXXII ont ensuite été cyclisés par l'acide polyphosphorique en cétones XXXIII et XXXIV. Cependant, à cause de la fragilité de la liaison entre l'atome de soufre et le noyau cyclohexanique, les rendements sont faibles et on isole en plus des cétones, les produits secondaires XXXV, XXXVI et XXXVII. Ce dernier reste inchangé lorsqu'on le soumet séparément aux conditions de la cyclisation. Par contre XXXV traité au reflux par l'acide formique et l'eau, redonne la cétone de départ XXXIII.



Les cétones XXXIII et XXXIV ont alors été réduites par le borohydrure de sodium en alcools XXXVIII et XXXIX. Ceux-ci, soumis à l'action du chlorure de thionyle puis de la méthyl-1-pipérazine, fournissent les analogues partiellement saturés de l'octoclothépine, respectivement XL (*cis*) et XLI (*trans*). Le passage du chlorure au dérivé final se fait avec un bon rendement dans le cas de l'isomère *cis*; pour le *trans* au contraire, dans les mêmes conditions, le rendement est faible. Dans les deux cas nous obtenons un produit homogène et distinct en CG. Les spectres de RMN. montrent que nous avons, dans les deux cas, un seul des deux diastéréoisomères possibles. Ceci résulte vraisemblablement de la stéréosélectivité de la réduction par



le borohydrure de sodium ainsi que des étapes suivantes. Cependant il nous manque les éléments pour déterminer la configuration relative des deux produits.

**4. Examen pharmacologique**<sup>5)</sup>. – Les composés XXIV, XL et XLI administrés par voie orale à la dose de 100 mg/kg ne modifient pas l'activité exploratrice du Rat et ne potentialisent pas l'effet hypnotique d'une dose subhypnotique de pentobarbitone; ils ne possèdent donc pas d'activité de type neuroleptique.

De ce fait, la saturation d'un noyau aromatique entraîne la perte de l'activité pharmacologique. Nous en concluons que les produits saturés ne peuvent pas remplacer la clothiapine (I) et l'octoclothépine (II) là où ces derniers agissent c'est à dire vraisemblablement au niveau des récepteurs des membranes neuronales post-synaptiques centrales.

### Partie expérimentale

Les F. ne sont pas corrigés. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN.) ont été enregistrés sur un appareil *Varian* A-60 ou HA-100 dans  $\text{CDCl}_3$  (sauf spécification); les déplacements chimiques sont donnés en ppm (tétraméthylsilane = 0) et ainsi caractérisés: *d* (doublet), *s* (singulet), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *m* (multiplet). Les spectres de masse (Masse) ont été enregistrés sur un spectromètre AEI MS9. La chromatographie de partage en phase gazeuse (CG.) est donnée avec les abréviations suivantes: *L* = longueur de la colonne, *D* = diamètre de la colonne, *T<sub>i</sub>* = température de l'injection, *T<sub>c</sub>* = température de la colonne. Les spectres infrarouges (IR.) et la chromatographie sur couche mince (CCM.) sont indiqués par les abréviations habituelles.

Nous tenons à remercier les Drs: *M. Grosjean* et *L. Chopard*, *G. Englert* et *W. Arnold*, *W. Vetter*, *A. Dirschel* et *M. Vecchi*, auxquels nous sommes redevables des spectres IR., de RMN. et de masse, ainsi que des analyses et de la chromatographie en phase gazeuse.

*p*-Chlorophénylthio-2-cyclohexanecarbonitrile *cis* (IX). Dans un ballon de 2,5 l on mélange 31 g de *p*-chlorothiophénol et 21 ml de pipéridine. Ensuite on ajoute en une fois, la solution de 310 g de *p*-chlorothiophénol (en tout 2,35 moles) et de 215 g (2 moles) de cyclohexène-1-carbonitrile [10] dans 400 ml d'alcool *t*-butylique, et porte la solution 60 h au reflux sous atmosphère d'argon. Après refroidissement et évaporation du solvant, on reprend le résidu à l'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée à l'eau, séchée puis évaporée. Recristallisé du mélange éther-éther de pétrole (40–45°), le résidu fournit 447,5 g (89%) de IX, F. 90–92° (pour analyse, F. 92–94°). IR.: 2236  $\text{cm}^{-1}$  (CN), 814  $\text{cm}^{-1}$  (*p*-substit.). RMN. (100 MHz; 220 MHz): entre 1,2 et 2,4 ppm *m* (~8 H); à 2,95 ppm *m* [1H (eq)  $\Sigma J \sim 12$  Hz]; à 3,10 ppm *m* [1H (ax)  $\Sigma J \sim 19$  Hz]. CG.: homogène [5% E 301; *L* = 3 m; *D* = 2,2 mm; *T<sub>i</sub>* = 250°; *T<sub>c</sub>* = 200°].

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNS}$	Calc.	C 62,02	H 5,61	Cl 14,08	N 5,56	S 12,74%
(251,78)	Tr.	62,21	5,64	14,19	5,58	12,68%

*p*-Chlorophénylthio-2-cyclohexanecarboxamide (X). En agitant, on mélange 35 g d'acide orthophosphorique à 85% avec 17 g de  $\text{P}_2\text{O}_5$ . On fixe la température à 140° et ajoute en une fois 5 g de IX. Après 90 min, on refroidit la solution, ajoute de la glace et de l'eau puis extrait au chloroforme. On lave la solution chloroformique à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on obtient 5,6 g de produit cristallisé jaune. La recristallisation du benzène fournit 4,3 g (80%) de X, F. 157–159° (pour analyse, F. 160–162°).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNOS}$	Calc.	C 57,88	H 5,98	Cl 13,14	N 5,20	S 11,88%
(269,79)	Tr.	57,94	5,99	13,22	5,46	11,73%

Acide *p*-chlorophénylsulfinyl-2-cyclohexanecarboxylique (XI). La solution de 4,2 g de X dans 40 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. est refroidie à 0°. En agitant fortement, on ajoute peu à peu la solution de 3,2 g de  $\text{NaNO}_2$  dans 15 ml d'eau; pendant l'addition on maintient une température inférieure à 3°. On laisse revenir à température ambiante puis chauffe 15 min au bain de vapeur. Après refroidisse-

<sup>5)</sup> Les essais ont été effectués au laboratoire de pharmacologie I (direction Professeur *A. Hürlimann*) de notre département de médecine expérimentale par le docteur *M. Jalfre* que nous tenons à remercier.

ment, on sépare les fractions organiques resp. acide et neutre de la manière habituelle. On recueille 2,9 g d'acide brut cristallisé que l'on traite par le charbon actif dans l'éthanol puis recristallise du mélange éther de pétrole (80–105°) – acétone. On obtient 2,1 g (48%) de XI, F. 166–167° (pour analyse, F. 166–167°).

$C_{13}H_{15}ClO_3S$	Calc. C 54,45	H 5,27	Cl 12,36	S 11,18%
(286,78)	Tr. ,, 54,50	,, 5,33	,, 12,35	,, 11,15%

Un échantillon traité par le diazométhane donne l'ester méthylique correspondant. Le spectre de RMN. montre 2s à 3,72 et 3,78 ppm, correspondant au  $CH_3$  de l'ester; la proportion est environ 2/1.

*p*-Chlorophénylthio-2-cyclohexanecarboxylate de méthyle *cis* (XII). On dissout 25,2 g (0,1 mole) de IX dans 100 ml de  $CH_2Cl_2$ , ajoute 3,6 g de méthanol anhydre puis, à 0°C, sature par du gaz chlorhydrique sec. Après un week-end au réfrigérateur, on ajoute 100 ml d'éther anhydre, laisse reposer une nuit au réfrigérateur et filtre le précipité formé. Après séchage sur KOH et  $P_2O_5$ , on recueille 14,8 g de cristaux, F. 155–158°.

Les 14,8 g sont traités 1 h au bain-marie par 150 ml d'eau. Après refroidissement, on extrait au  $CHCl_3$  puis traite de la manière habituelle. On obtient 12,2 g de produit qui, par recristallisation de l'éther isopropylique, fournissent 8,1 g (29%) de cristaux F. 47–49° (pour analyse, F. 49–51°). IR.: 1735  $cm^{-1}$  (CO); 823  $cm^{-1}$  (*p*-substit.). RMN.: 1,2–2,3 ppm *m* (~8H); 2,68 ppm *m* [1H (>CH–COO)]; 3,63 ppm *s* [3H (COOCH<sub>3</sub>)] et 3,68 ppm *m* [1H (>CH–S)]; 7,33 ppm centre d'un spectre type  $A_2B_2$  (4H arom). CG.: homogène [5% SE 30; L = 2 m; D = 2,2 mm;  $T_i = 250^\circ$ ;  $T_c = 185^\circ$ ].

$C_{14}H_{17}ClO_3S$	Calc. C 59,04	H 6,02	Cl 12,45	S 11,26%
(284,81)	Tr. ,, 59,16	,, 5,89	,, 12,55	,, 11,26%

*p*-Chlorophénylthio-2-cyclohexanecarboxylate de méthyle (*cis*+*trans*) (IV). On opère dans les conditions décrites pour IX, à partir de 15,6 g de *p*-chlorothiophénol et de 10,4 g de pipéridine, au mélange desquels on ajoute 156 g de *p*-chlorothiophénol, 140 g de cyclohexène-1-carboxylate de méthyle (III) [8] et 200 ml d'alcool *t*-butylique. Le résidu, obtenu après traitement, est filtré sur 20 fois sa quantité de gel de silice [Merck, 0,2–0,5 mm; éluant: mélange 50/50 benzène, éther de pétrole (40–45°) puis benzène pur]. La pureté du produit est contrôlée en CCM. [silice Merck F 254; solvant: benzène; révélateur: UV.]. On obtient ainsi 256 g (90%) du mélange des deux isomères qui ne se différencient pas en CCM. RMN.: 2,37 ppm *m* [ $\Sigma J = 25,5$  Hz (CH–COO de la forme *trans*)]; 2,71 ppm *m* [ $\Sigma J = 18$  Hz (CH–COO forme *cis*)]; 3,13 ppm *m* [ $\Sigma J = 26$  Hz (CH–S forme *trans*)]; 3,55 et 3,64 ppm *s* (COO–CH<sub>3</sub> formes *cis* et *trans*); 3,7 ppm *m* (CH–S forme *cis*). CG.: mélange: *cis* 55 ± 5%, *trans* 45 ± 5% [mêmes conditions que pour XII].

Hydrolyse acide du mélange IV. On ajoute 284,5 g (1 mole) de IV à 2,25 l d'acide chlorhydrique à 25% et, en agitant vigoureusement, chauffe 60 h au reflux. Après refroidissement, on extrait à l'éther puis sépare les fractions resp. neutre et acide de la manière habituelle. On obtient: a) 178 g (66%) de V. Un échantillon, estérifié par le diazométhane, montre en CG. que l'on a un mélange des isomères *cis* (~80%) et *trans* (~20%) [5% SE 30; L = 2 m; D = 2,2 mm;  $T_i = 230^\circ$ ;  $T_c = 210^\circ$ ].

b) 77,9 (27%) de VI constitué de 85% de *trans* et de 15% de *cis* environ (CG.: mêmes conditions).

Acide *p*-chlorophénylthio-2-cyclohexanecarboxylique *cis* (VII). On recristallise 178 g de V du mélange éther-éther de pétrole (40–45°). On obtient 90,3 g d'acide *cis* VII, F. 94–96°. Un échantillon, recristallisé pour analyse du mélange benzène-éther de pétrole (80–105°) F. 95–97°.

$C_{13}H_{15}ClO_2S$	Calc. C 57,67	H 5,58	Cl 13,09	S 11,84%
(270,78)	Tr. ,, 57,78	,, 5,63	,, 13,18	,, 12,08%

Le résidu de 84,2 g est constitué d'un mélange *cis/trans* environ 60/40% (d'après la CG. d'un échantillon estérifié par le diazométhane), qui servira à la préparation de XIX.

Le même acide *cis* VII a été obtenu par hydrolyse acide, dans les conditions décrites pour IV, de l'ester *cis* XII; rendement 84%.

Acide *p*-chlorophénylthio-2-cyclohexanecarboxylique *trans* (VIII). On ajoute 77,9 g de VI à la solution de 35 g de KOH dans 140 ml d'éthanol et 70 ml d'eau et on agite pendant la nuit à température ambiante. Après évaporation de l'éthanol sous vide, on ajoute de l'eau et sépare les fractions resp. neutre et acide de la manière habituelle. La fraction neutre donne 24,3 g d'un mélange de VI



et de *p*-chlorothiophénol. La fraction acide (53,7 g) est recristallisée de l'éther isopropylique et fournit 37 g (50%) de VIII F. = 106-108° (pour analyse, F. 106-108°).

$C_{13}H_{15}ClO_2S$  Calc. C 57,67 H 5,58 Cl 13,09 S 11,84%  
(270,78) Tr. ,, 57,96 ,, 5,75 ,, 13,06 ,, 11,51%

CG.: un échantillon des acides *cis* et *trans* est estérifié par le diazométhane; chaque isomère est pur et se différencie de l'autre [conditions données pour XII].

*Isocyanate de p-chlorophénylthio-2-cyclohexyle cis (XIII) et trans (XIV)*. On ajoute 100 g de  $SOCl_2$  à la solution de 52 g d'acide VII dans 200 ml de benzène et porte 90 min au reflux. On chasse les solvants en excès et rince 2 fois par du benzène anhydre. La solution du chlorure d'acide dans 52 ml d'acétone est ajoutée lentement à la solution fortement agitée de 16 g de  $NaN_3$  dans 52 ml d'eau; la température est maintenue entre 10 et 15° pendant l'addition puis pendant encore 1 h. Après extraction au  $CHCl_3$ , la phase organique est lavée avec une solution concentrée de  $Na_2CO_3$ , à l'eau et enfin séchée sur  $Na_2SO_4$ .

Le solvant est évaporé à température ordinaire, et le résidu, dissout dans 70 ml d'acétone, ajouté lentement sous agitation à 200 ml de benzène anhydre à 60°. Une fois le dégagement d'azote terminé, on agite encore pendant 1 h puis évapore les solvants et obtient 48,6 g (91%) de XIII. Le produit contient des impuretés d'après la CCM. [silice *Merck* F254; solvant: benzène; révélateur: UV.]; il est cependant utilisé sans purification pour les essais de cyclisation ou la préparation des urées XVI et XVIII. IR.: 2264  $cm^{-1}$  (NCO), 826  $cm^{-1}$  (benzène *p*-disubstit.).

L'isomère *trans* correspondant XIV est préparé dans les mêmes conditions avec un rendement semblable. IR.: 2274  $cm^{-1}$  (NCO); 825  $cm^{-1}$  (benzène *p*-disubstit.). RMN.: (60 MHz; 100 MHz) 2,85 ppm *m* ( $\Sigma J = 24$  Hz) et 3,26 ppm *m* ( $\Sigma J = 23,5$  Hz): 2H<sub>ax</sub>.

Lors de la préparation de l'isocyanate *trans*, nous avons, une fois, constaté le réarrangement spontané de l'azide en isocyanate. Ceci a eu lieu lorsque l'on voulait diluer l'azide dans l'acétone et a causé de sérieuses brûlures à la personne qui opérait.

*Préparation des urées XVI, XVII et XVIII* (v. tableau). Les urées ont été préparées dans le benzène par action de l'isocyanate sur l'amine correspondante, et les produits bruts, recristallisés de l'éther isopropylique.

Urées XVI-XVIII

N°	F.	Rdt.	Formule brute	Analyse					
				C	H	N	S	Cl	
XVI	108-110°	60%	$C_{18}H_{26}ClN_3OS$ (367,94)	58,76	7,12	11,42	8,71	9,64	Calc.
				58,87	7,17	11,31	8,65	9,82	Tr.
XVII	124-126°	55%	$C_{18}H_{26}ClN_3OS$ (367,94)	58,76	7,12	11,42	8,71	9,64	Calc.
				58,43	7,26	11,42	8,68	9,64	Tr.
XVIII	98-100°	87%	$C_{15}H_{21}ClN_2OS$ (312,86)	57,59	6,77	8,95	10,25	11,33	Calc.
				57,84	6,79	9,04	10,13	11,46	Tr.

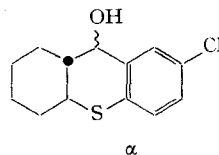
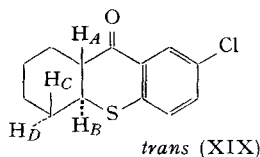
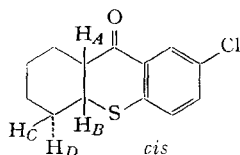
*Chloro-7-hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 9a-thioxanthénone-9 trans (XIX)*. 84 g (0,31 mole) du mélange des acides VII et VIII (60/40%), obtenu lors de la préparation de VII) sont traités au reflux 90 min par 160 g de  $SOCl_2$  dans 320 ml de benzène anhydre. Après évaporation des solvants en excès, on rince 2 fois au benzène. Le résidu est dissout dans 500 ml de  $CH_2Cl_2$ . On refroidit la solution à 0° et ajoute peu à peu 47,6 g (0,35 mole) de  $AlCl_3$ . On laisse ensuite revenir à température ambiante et maintient l'agitation pendant la nuit. On hydrolyse par de l'eau glacée, sépare la phase organique et extrait au chlorure de méthylène. Les solutions organiques sont réunies, lavées successivement à l'eau, avec une solution saturée de  $Na_2CO_3$ , encore à l'eau puis séchées sur  $Na_2SO_4$ . On évapore le solvant et obtient 74 g (95%) d'huile présentant 2 taches en CCM. [silice *Merck* F 254; solvant: benzène; révélateur: UV.].

Les 74 g précédents sont traités au reflux pendant la nuit par la solution de 3 g de sodium dans 600 ml d'éthanol. Après évaporation du solvant, le résidu est traité par l'eau, acidifié par du  $HCl$  3N et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée puis concentrée. Le résidu est

filtré sur 20 fois son poids de gel de silice (*Merck* 0,2–0,5 mm; éluant: hexane puis mélanges hexane-benzène et enfin benzène pur).

Les fractions homogènes en CCM. sont réunies et récrystallisées de l'éther isopropylique. On obtient 36,2 g (46%) de XIX, F. 138–140°. IR.: 1673  $\text{cm}^{-1}$  (CO), 1581  $\text{cm}^{-1}$ , 832  $\text{cm}^{-1}$  (2H arom. voisins). RMN. ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $H_B$  donne *m* centré à 3,48 ppm ( $J_{AB} = 10 \text{ Hz} \pm 0,5$ ;  $J_{BC} = 12 \text{ Hz} \pm 0,5$ ;  $J_{BD} = 4 \text{ Hz} \pm 0,5$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClOS}$ (252,76)	Calc. C 61,77	H 5,18	Cl 14,02	S 12,69%
	Tr. „ 61,66	„ 5,27	„ 14,17	„ 12,72%



Lors de la filtration, on isole l'alcool  $\alpha$  comme produit secondaire de la réaction. Par recristallisation de l'éther isopropylique, on obtient 8,2 g de cristaux, F. 189–191°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClOS}$ (254,78)	Calc. C 61,29	H 5,93	Cl 13,92	S 12,59%
	Tr. „ 61,37	„ 5,76	„ 13,99	„ 12,63%

Si on filtre le produit brut avant équilibration, on peut isoler la cétone *cis* correspondante. Recristallisé de l'éther isopropylique, le produit fond à 62–64° et se distingue de l'isomère *trans* en CCM. IR.: 1665  $\text{cm}^{-1}$  (CO), 1577  $\text{cm}^{-1}$  (arom.), 820  $\text{cm}^{-1}$  (2H arom. voisins). RMN.: ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $H_B$  donne *m* centré à 3,84 ppm ( $J_{BD} = 7,5 \text{ Hz} \pm 0,5$ ;  $|J_{AB}| + |J_{BC}| = 6,5 \text{ Hz} \pm 0,5$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClOS}$ (252,76)	Calc. C 61,77	H 5,18	Cl 14,02	S 12,69%
	Tr. „ 61,66	„ 5,23	„ 14,12	„ 12,51%

*Chloro-7-tétrahydro-2,3,4,4a-N,N-diméthyl-1H-thioxanthène-propylamine-9* (XXVI). Opérant dans les conditions décrites dans des cas analogues [1], on fait réagir 6 g de N,N-diméthyl-chloro-3-propylamine sur 1,5 g d'alliage de Gilman. On ajoute alors 7,5 g de XIX, porte au reflux et obtient 5,8 g d'aminoalcool intermédiaire (on récupère 2,9 g de XIX) qui est deshydraté de la manière habituelle. Après filtration de la base sur alumine, le chlorhydrate est recristallisé du mélange acétone-éther de pétrole (80–105°). On obtient 2,7 g de XXVI·HCl, F. 179–181°. IR., RMN. et Masse: correspondent à la formule proposée.

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NS}$ (358,37)	Calc. C 60,33	H 7,03	N 3,91%	Tr. C 60,09	H 6,92	N 3,82%
---	---------------	--------	---------	-------------	--------	---------

*Oxime de la chloro-7-hexahydro-1,2,3,4,4a,9a-thioxanthénone-9 trans (mélange syn et anti)* (XX). Dans une bouteille à pression on mélange 30 g (0,12 mole) de XIX, 14,3 g (0,18 mole) de pyridine, 12,6 g (0,18 mole) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 600 ml d'éthanol absolu. En agitant, on chauffe 16 h au reflux puis évapore, ajoute de l'eau et extrait au  $\text{CHCl}_3$ . Après séchage et évaporation, le résidu est recristallisé du mélange benzène-éther de pétrole (80–105°). On obtient 25,4 g (80%) de XX, F. 176–178° (pour analyse, F. 180–182°). IR.: 3240  $\text{cm}^{-1}$  (OH), 813  $\text{cm}^{-1}$  (2H arom. voisins). RMN. ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ): 7,55 ppm *m* et 8,10 ppm *d* ( $J = 2 \text{ Hz}$ ) intensités relatives 3/1 [ensemble 1H ( $H_A$ )]; 11,45 ppm *s* et 11,62 ppm *s*, intensités relatives 1/3 [ensemble 1H (=NOH)].

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNOS}$ (267,78)	Calc. C 58,31	H 5,27	Cl 13,24	N 5,23	S 11,97%
	Tr. „ 58,58	„ 5,22	„ 13,52	„ 5,34	„ 12,06%

*Chloro-7-hexahydro-1,2,3,4,4a,9a-(p-tolylsulfonyloxyimino)-9-thioxanthène* [syn et (ou) anti] *trans-4a,9a* (XXIII). On dissout 5,3 g (0,02 mole) de XX dans 10 ml de pyridine, refroidit à 0° et, en agitant, ajoute en 30 min 6 g de chlorure de tosyle. On continue l'agitation 1 h à 0° puis laisse reposer une nuit au réfrigérateur. On verse sur de la glace, extrait au  $\text{CHCl}_3$ , lave à l'eau, puis avec une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et sèche. Après évaporation, on recristallise du mélange benzène-éther de pétrole (80–105°). On obtient 7,6 g (85%) de XXIII, F. 177–180° (pour analyse, F. 184–187°).

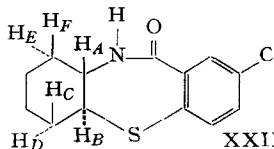
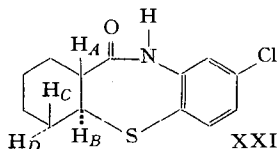
$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3\text{S}, \frac{1}{6} \text{C}_6\text{H}_5$ (434,98)	Calc. C 57,99	H 4,87	Cl 8,15	N 3,22	S 14,74%
	Tr. „ 58,06	„ 4,65	„ 8,37	„ 3,39	„ 14,96%

*Transposition de l'oxime* (XX). On ajoute 200 g de  $\text{P}_2\text{O}_5$  à 400 g d'acide orthophosphorique à 85% et fixe la température à 140°. On ajoute en une fois 30 g de XX et agite pendant 90 min. On

refroidit, hydrolyse par de la glace, extrait à l'éther et lave la solution étherée avec une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Après séchage, on évapore et obtient 27,4 g d'huile que l'on chromatographie sur 30 fois le poids de gel de silice (0,05-0,2 mm); éluant: mélanges benzène-éther 4/1 jusqu'à 1/1. On obtient ainsi:

15,75 g de *XXI* (chloro-8-hexahydro-1,2,3,4,4a,11a-dibenzo[b,f]thiazépine-1,4-one-11 (10*H trans*), F. 239-242° [pour analyse, F. 242-244°, du mélange benzène-éther de pétrole (80-105°)]. IR.: 3176  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1675  $\text{cm}^{-1}$  (CO), 820  $\text{cm}^{-1}$  (2H aromatiques voisins). RMN. ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\text{H}_B$  donne un *m* centré à 3,28 ppm ( $J_{BC} = 11,5 \pm 0,5$  Hz,  $J_{BA} = 11,5 \pm 0,5$  Hz,  $J_{BD} = 4 \pm 0,5$  Hz).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNOS}$	Calc.	C 58,31	H 5,27	Cl 13,24	N 5,23	S 11,97%
(267,78)	Tr.	58,60	5,35	13,24	5,09	11,93%



8,25 g de *XXII* (chloro-2-hexahydro-5a,6,7,8,9,9a-dibenzo[b,f]thiazépine-1,4-one-11 (10*H trans*), F. 267-270° [pour analyse, F. 269-272°, du mélange benzène-éther de pétrole (80-105°)]. IR.: 3194  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1668  $\text{cm}^{-1}$  (CO), 811  $\text{cm}^{-1}$  (2H aromatiques voisins). RMN. ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\text{H}_A$  donne un *m* centré à 2,75 ppm,  $\text{H}_B$  un *m* à 3,12 ppm et NH un *d* centré à 8,5 ppm ( $J_{BC} \sim 11 \pm 1$  Hz;  $J_{AF} \sim J_{BD} \sim 3,5 \pm 0,5$  Hz;  $J_{H_A H_N} \sim 6,5 \pm 1$  Hz).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNOS}$	Calc.	C 58,31	H 5,27	Cl 13,24	N 5,23	S 11,97%
(267,78)	Tr.	58,13	5,28	13,13	5,33	12,04%

*Transposition de XXIII.* En agitant vigoureusement, on porte au reflux pendant 4 h, 3 g de *XXIII* dans 40 ml d'acide acétique et 5 ml d'eau. On évapore, ajoute de l'eau et extrait au  $\text{CHCl}_3$ . On lave avec une solution de  $\text{NaOH}$  3*N* et sèche. On obtient 1,8 g de produit que l'on recrystallise du mélange benzène-éther de pétrole (80-105°). On recueille 1,4 g (75%) de *XXI*, F. 239-242°. La CCM. du produit brut (silice *Merck* F 254; solvant: benzène + 2% méthanol; révélateur: UV.) confirme l'absence de *XXII*.

*Chloro-2-hexahydro-5a,6,7,8,9,9a-(méthyl-4-pipérazinyl-1)-11-dibenzo[b,f]thiazépine-1,4 trans-5a,9a (XXIV).* On porte au reflux pendant 4 h le mélange de 5 g de *XXII* et de 2 ml de diméthylaniline dans 60 ml de  $\text{POCl}_3$ . On évapore, rince au toluène et verse sur un mélange glace-eau. On extrait immédiatement au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et sèche. Après évaporation, le résidu est dissout dans 200 ml de xylène. On ajoute 6 ml de méthyl-1-pipérazine et porte 9 h au reflux en agitant vigoureusement. On refroidit et lave la solution xylénique avec  $\text{HCl}$  3*N*. La phase aqueuse est alcalinisée par  $\text{NaOH}$  3*N* puis extraite à l'éther. On sèche, évapore et filtre le résidu sur 150 g de gel de silice (solvant: benzène (impuretés) puis benzène + 3% méthanol). La substance est recrystallisée de l'éther de pétrole (40-45°). On obtient 1,8 g (28%) de *XXIV*, F. 132-134° (pour analyse, F. 134-136°).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{S}$  (349,93) Calc. C 61,78 H 6,91 N 12,01% Tr. C 61,84 H 7,11 N 11,80%

Le chlorhydrate cristallise avec 1,85 mole de  $\text{HCl}$  et donne une mousse vers 220-230°. Il est hygroscopique.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{S} \cdot 1,85 \text{HCl}$	Calc.	C 51,80	H 6,24	Cl 24,21	S 7,68%
(417,38)	Tr.	51,61	6,52	24,21	7,42%

La phase xylénique est évaporée, et le résidu, filtré sur gel de silice (benzène). On obtient 1 g (40%) de *XXV*, F. 256-258° Masse: *m/e* 516 (*M*, 23%, 2Cl); 483 (7%, 2Cl), 435 (9%, 2Cl); 346 (8%, 1Cl); 345 (8%, 1Cl); 293 (10%, 1Cl); 267 (42%, 1Cl); 250 (47%, 1Cl); 81 (100%).

*Chloro-5-(cyclohexen-1-yl-1)-2-benzothiazole (XXIX).* On porte 2 h au reflux la solution de 2,4 g de *XXI* dans 40 ml de  $\text{POCl}_3$ . On évapore, ajoute de la glace, de l'eau et extrait au  $\text{CHCl}_3$ . La solution organique est lavée à l'eau puis séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après évaporation du solvant, le résidu est recrystallisé de l'éther de pétrole (40-45°) et donne 1,6 g (72%) de *XXIX*, F. 88-90°.

RMN. (100 MHz): 1,76 ppm *m* (4H); 2,18 et 2,60 ppm *m* ( $2 \times 2$ H); 6,78 ppm *m* [ $H_D$ ]; 7,26 ppm *q* [ $H_B$ ]; 7,66 ppm *d* [ $H_A$ ]; 7,91 ppm *d* [ $H_C$ ];  $J_{AB} = 8,5$  Hz;  $J_{BC} = 2$  Hz.

$C_{13}H_{12}ClNS$	Calc.	C 62,52	H 4,84	Cl 14,20	N 5,61	S 12,83%
(249,76)	Tr.	62,50	4,80	14,31	5,40	12,71%

*Chloro-8-hexahydro-1,2,3,4,4a,11a-dibenzo*[b,f]*thiazépine-1,4-thione-11* (10H) *trans-4a,11a* (XXX). En agitant, on chauffe 3 h au reflux 5,4 g de XXI et 6 g de  $P_2S_5$  dans 60 ml de pyridine. On verse sur de l'eau, extrait au  $CHCl_3$ , lave à HCl 3N et sèche. Après évaporation le résidu est filtré sur 150 g de gel de silice (éluant: hexane puis benzène). Les fractions identiques en CCM. (silice *Merck* F254; solvant: benzène; révélateur: UV.) sont réunies et recristallisées. On obtient:

2,2 g de XXIX (élué avec l'hexane), F. 82–84° après recristallisation de l'éther de pétrole (40–45°) (contient encore une impureté).

1,3 g (23%) de XXX F. 232–235°; recristallisé pour analyse de l'éther de pétrole (40–45°) F. 238–240°.

$C_{13}H_{14}ClNS_2$	Calc.	C 55,01	H 4,97	Cl 12,49	N 4,93	S 22,60%
(283,84)	Tr.	54,85	4,79	12,51	4,88	22,25%

*Chloro-8-hexahydro-1,2,3,4,4a,11a-(cyano-2-éthyl)-10-dibenzo*[b,f]*thiazépine-1,4-one-11* (10H) *trans* (XXVIII). En agitant, à la solution de 6,5 g de XXI et de 1,2 ml de «Triton B» (hydroxyde de triméthyl-benzyl-ammonium) dans 70 ml de dioxane, on ajoute, en 10 min environ, 2,2 g d'acrylonitrile. On porte ensuite 2 h à 60° et laisse au repos pendant la nuit. On évapore, ajoute de l'eau et extrait à l'éther. Après séchage et évaporation, le résidu est filtré sur 20 fois son poids de gel de silice (éluant: benzène). On obtient 5,1 g (65%) de XXVIII, F. 124–126° (recristallisé pour analyse d'un mélange éther-acétone-éther de pétrole (40–45°), F. 128–130°). IR.: 2260  $cm^{-1}$  (CN), 1674  $cm^{-1}$  (CO), 827  $cm^{-1}$  (2H aromatiques voisins).

$C_{16}H_{17}ClN_2OS$	Calc.	C 59,91	H 5,34	Cl 11,05	N 8,73	S 10,00%
(320,84)	Tr.	59,96	5,27	10,89	8,63	9,96%

*Chloro-8-[(diméthylamino)-3-propyl]-10-hexahydro-1,2,3,4,4a,11a-dibenzo*[b,f]*thiazépine-1,4-one-11* (10H) (XXVII). En agitant, on porte 2 h au reflux 5,3 g de XXI dans 50 ml de dioxane en présence de 1 g de  $NaNH_2$ . A température ordinaire, on ajoute 5,9 g de N,N-diméthyl-chloro-3-propylamine dans 10 ml de toluène et chauffe à nouveau 4 h au reflux. Après évaporation, on ajoute de la glace et de l'eau puis extrait à l'éther. La phase étherée est lavée avec HCl 3N, et la fraction aqueuse, alcalinisée par NaOH 3N et extraite au  $CHCl_3$ . Après séchage et évaporation de la phase organique, le résidu est filtré sur 20 fois son poids de gel de silice (éluant: benzène + 10% de méthanol). On obtient 6,6 g de produit brut dont le chlorhydrate, recristallisé du mélange  $CH_2Cl_2$ -éther de pétrole (40–45°), fournit 5,5 g (71%) de XXVII·HCl, F. 220–222° (pour analyse, F. 221–223°).

$C_{18}H_{26}Cl_2N_2OS$	Calc.	C 55,52	H 6,73	Cl 18,21	N 7,19	S 8,23%
(389,39)	Tr.	55,30	6,74	18,29	7,07	8,12%

*Acide p-chlorophénylthio-2-cyclohexane-acétique cis* (XXXI). A la suspension de 18,5 g de  $AlLiH_4$  dans 260 ml d'éther anhydre, on ajoute en agitant la solution de 120 g de VII dans 900 ml du même solvant de manière à maintenir un léger reflux. L'addition terminée, on porte 3 h au reflux puis hydrolyse et enfin acidifie par HCl 3N. On sépare la couche étherée, extrait à l'éther, sèche puis évapore. On obtient 113 g (100%) d'alcool correspondant (formule p. 1818, X = OH).

On dissout les 113 g précédents dans 60 ml de pyridine et refroidit à 0°. On ajoute goutte à goutte 67 g de  $SOCl_2$  puis maintient l'agitation 3 h à température ambiante et enfin pendant la nuit à 50°. On refroidit et hydrolyse. On extrait au benzène et sèche sur  $CaCl_2$ . Après évaporation, le résidu est filtré sur 20 fois son poids de gel de silice (éluant: hexane). On obtient 110,8 g (91%) de chlorure (X = Cl).

A 50°, on dissout 28,6 g de NaCN dans 380 ml de diméthylsulfoxyde puis ajoute la solution de 110,8 g du chlorure précédent dans 220 ml de diméthylsulfoxyde. L'addition terminée, on continue d'agiter à 70° pendant 48 h. On refroidit, verse sur de l'eau et extrait à l'éther. Après séchage et évaporation le résidu est filtré sur 25 fois son poids de gel de silice (éluant: benzène 50% + hexane 50% puis benzène). On récupère 17,4 g de chlorure qui n'a pas réagi et obtient 82,9 g (92%) de nitrile (X = CN).

On dissout 66 g de KOH dans 260 ml d'éthanol et 130 ml d'eau et ajoute les 82,9 g du nitrile précédent. On porte 48 h au reflux, évapore, ajoute de l'eau et extrait à l'éther. La phase aqueuse

est acidifiée par HCl 3N, extraite à l'éther puis séchée. Après évaporation, le résidu est recristallisé du mélange benzène-éther de pétrole (80-105°). On obtient 73,2 g (81%) de XXXI, F. 108-111° (pour analyse, F. 111-114°).

$C_{14}H_{17}ClO_2S$	Calc. C 59,04	H 6,01	Cl 12,45	S 11,26%
(284,81)	Tr. ,, 59,53	,, 5,98	,, 12,41	,, 11,18%

Un échantillon, estérifié par le diazométhane, renferme moins de 5% d'isomère *trans* et se différencie de celui-ci en CG. [5% APL; L = 2 m; D = 2,2 mm;  $T_i = 270^\circ$ ;  $T_c = 220^\circ$ ].

*Acide p-chlorophénylthio-2-cyclohexane-acétique trans (XXXII)*. On a opéré à partir de 120 g de VIII exactement comme dans l'exemple précédent. Les rendements ont été:

de 100% pour l'obtention de l'alcool (X = OH). Le produit cristallise et un échantillon recristallisé pour analyse du mélange éther-éther de pétrole (40-45°) fond à 55-57°.

$C_{13}H_{17}ClOS$ (256,80)	Calc. Cl 13,81	S 12,49%	Tr. Cl 14,14	S 12,22%
-----------------------------	----------------	----------	--------------	----------

de 84% pour le chlorure (X = Cl);

de 82% pour le nitrile (X = CN);

de 89% pour XXXII F. 108-110°; pour analyse, recristallisé du mélange éther-éther de pétrole (40-45°), F. 108-110°.

$C_{14}H_{17}ClO_2S$ (284,81)	Calc. Cl 12,45	S 11,26%	Tr. Cl 12,47	S 11,24%
-------------------------------	----------------	----------	--------------	----------

Un échantillon, estérifié par le diazométhane et examiné dans les mêmes conditions que XXXI, est trouvé homogène.

*Chloro-8-hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 11 a-dibenzo [b. f] thiépinone-10 (11H) cis (XXXIII)*. En agitant, on ajoute 170 g de  $P_2O_5$  à 240 g d'acide orthophosphorique à 85% puis fixe la température à 150°. On ajoute en une seule fois 49 g de XXXI et maintient l'agitation et la température pendant 90 min. On refroidit, hydrolyse par de la glace et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée à NaOH 3N (ce qui permet de récupérer 8,1 g de XXXI après acidification), à l'eau puis séchée. On évapore puis filtre le résidu (30 g) sur 900 g de gel de silice (éluant: hexane, mélange benzène-hexane 50/50 puis benzène). On obtient:

6 g de XXXV, F. 142-144° [pour analyse, F. 143-145° de l'éther de pétrole (40-45°)].

$C_{20}H_{18}Cl_2S_2$	Calc. C 61,06	H 4,61	Cl 18,02	S 16,30%
(393,40)	Tr. ,, 61,34	,, 4,60	,, 18,11	,, 16,14%

6,15 g de XXXVII, F. 77-79° [pour analyse, F. 78-80° de l'éther de pétrole (40-45°)].

$C_{20}H_{20}Cl_2OS_2$	Calc. C 58,39	H 4,90	Cl 17,23	S 15,59%
(411,41)	Tr. ,, 58,72	,, 4,83	,, 17,08	,, 15,49%

6,5 g d'huile qui ne cristallise pas (mélange).

9,05 g d'une fraction non homogène qui, recristallisée de l'éther de pétrole (40-45°), fournit 6,9 g (18%) de XXXIII, F. 114-117° (pour analyse, F. 117-119°).

$C_{14}H_{15}ClOS$	Calc. C 63,03	H 5,67	Cl 13,29	S 12,02%
(266,79)	Tr. ,, 63,14	,, 5,61	,, 13,33	,, 12,05%

4 g de XXXV, 160 ml d'acide formique et 40 ml d'eau sont portés 18 h au reflux sous vive agitation. Après évaporation, on ajoute de l'eau, alcalinise par NaOH 3N et extrait à l'éther. On sèche, évapore et recristallise de l'éther de pétrole (40-45°). On obtient 2,2 g (82%) de XXXIII F. 113-115°.

*Chloro-8-hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 11 a-dibenzo [b. f] thiépinone-10 (11H) trans (XXXIV)*. On opère à partir de 10 g de XXXII dans les conditions décrites dans l'exemple précédent. On récupère 2,1 g d'acide et obtient:

2,4 g de XXXVI, F. 133-135° [pour analyse, F. 134-136° de l'éther de pétrole (40-45°)].

$C_{20}H_{18}Cl_2S_2$	Calc. C 61,06	H 4,61	Cl 18,02	S 16,30%
(393,40)	Tr. ,, 61,14	,, 4,65	,, 18,17	,, 15,98%

3,6 g de XXXIV qui recristallisé de l'éther de pétrole (40-45°) fournit 2,5 g (27%) de cristaux, F. 90-92° (pour analyse, F. 90-92°).

$C_{14}H_{15}ClOS$ (266,79)	Calc. C 63,03	H 5,67	Cl 13,29%	Tr. C 63,04	H 5,67	Cl 13,27%
-----------------------------	---------------	--------	-----------	-------------	--------	-----------

Nous n'avons pas isolé de produit correspondant à XXXVII.

*Chloro-8-octahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10, 11, 11a-dibenzo* [b.f] *thiépino*-10 *cis* (XXXVIII). La solution de 17,8 g de XXXIII dans 350 ml d'éthanol est portée au reflux sous agitation. On ajoute en 20 min la solution de 9 g de NaBH<sub>4</sub> et de 0,2 g de NaOH dans 45 ml d'eau. On porte 4 h au reflux, évapore, ajoute de l'eau et extrait au benzène. Après séchage et évaporation, le résidu est recristallisé du mélange éther-éther de pétrole (40–45°). On obtient 17 g (95%) de XXXVIII, F. 121–123° (pour analyse, F. 121–123°). IR.: 3310 cm<sup>-1</sup> (OH); 813 cm<sup>-1</sup> (2H aromatiques voisins).

C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ClOS	Calc.	C 62,56	H 6,38	Cl 13,19	S 11,93%
(268,81)	Tr.	., 62,45	., 6,28	., 13,15	., 12,00%

*Chloro-8-octahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10, 11, 11a-dibenzo* [b.f] *thiépino*-10 *trans* (XXXIX): Préparé selon le procédé décrit dans l'exemple précédent. A partir de 15,5 g de XXXIV, on obtient 15,4 g (98%) de XXXIX, F. 122–124° [pour analyse, F. 123–125° du mélange éther-éther de pétrole (40–45°)]. IR.: 3234 et 1100 cm<sup>-1</sup> (OH), 820 cm<sup>-1</sup> (2H aromatiques voisins).

C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ClOS	Calc.	C 62,56	H 6,38	Cl 13,19	S 11,93%
(268,81)	Tr.	., 62,46	., 6,32	., 13,29	., 11,80%

*Chloro-8-octahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10, 11, 11a-(méthyl-4-pipérazinyl-1)-10-dibenzo* [b.f] *thiépino* *cis-4a, 11a* (1 diastéréoisomère) (XL). On porte 2 h au reflux la solution de 6,1 g de XXXVIII dans 20 ml de SOCl<sub>2</sub>. On évapore, rince au benzène et filtre sur 120 g de gel de silice (éluant: hexane). On obtient 5,8 g (89%) de chlorure (formule XXXVIII, p. 1818, X = Cl).

Les 5,8 g précédents et 6 g de méthyl-1-pipérazine sont dissous dans 15 ml de CHCl<sub>3</sub>. On porte 7 h au reflux, évapore et ajoute de l'eau et HCl 3N. Par extraction à l'éther, on obtient 0,8 g de fraction neutre. La phase aqueuse est alcalinisée par NaOH 3N, extraite au CHCl<sub>3</sub>, et la phase organique, séchée. Après évaporation, le résidu est recristallisé du mélange éther-éther de pétrole (40–45°). On obtient 4,4 g (62%) de XL, F. 140–142° (pour analyse, F. 141–143°). IR.: 2788 cm<sup>-1</sup> (N-alkyl), 811 cm<sup>-1</sup> (2H aromatiques voisins). RMN.: 2,33 ppm s [3H (NCH<sub>3</sub>)]; 3,10 ppm m [1H (S-CH)]; 3,99 ppm dd [1H (φ-CH<sup>N</sup>)] J<sub>1</sub> = 8,5 Hz et J<sub>2</sub> = 2 Hz; 7,09 ppm dd [1H (H<sub>B</sub>)]; 7,35 ppm d [1H (H<sub>C</sub>)]; 7,77 ppm d [1H (H<sub>A</sub>)] J<sub>AB</sub> = 2,2 Hz et J<sub>BC</sub> = 8 Hz. Masse: 350 (M, 5%, 1Cl); 317 (9%, 1Cl); 316 (9%, 1Cl); 294 (9%, 1Cl); 279 (12%, 1Cl) 278 (15%, 1Cl); 217 (10%, 1Cl); 101 (47%); 99 (100%); 70 (76%); 58 (50%); 56 (55%).

C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> S	Calc.	C 65,03	H 7,75	Cl 10,10	N 7,98	S 9,14%
(350,96)	Tr.	., 64,95	., 7,82	., 9,96	., 7,91	., 9,17%

Le produit cristallise avec du HCl pour donner après recristallisation de l'acétone un chlorhydrate avec 1,85 mol. de HCl, F. 262–264° (hygroscopique).

C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> S · 1,85 HCl	Calc.	C 54,54	H 6,95	Cl 24,15%
(418,41)	Tr.	., 54,93	., 6,98	., 24,39%

*Chloro-8-hexahydro-1, 2, 3, 4, 4a, 10, 11, 11a-(méthyl-4-pipérazinyl-1)-10-dibenzo* [b.f] *thiépino* *trans-4a, 11a* (XLI). On opère comme dans l'exemple précédent. A partir de 17,6 g de XXXIX, on obtient 18 g (95%) de chlorure correspondant (X = Cl).

12,5 g de ce chlorure, traités dans les mêmes conditions que l'isomère *cis* mais pendant 48 h, donnent 7,2 g de produit de départ et 5,5 g de fraction basique. Celle-ci, filtrée sur 150 g d'alumine neutre (activité II; éluant: benzène) fournit 3,8 g (25%) de XLI. IR.: 2798 cm<sup>-1</sup> (N-alkyl); 824 cm<sup>-1</sup> (2H aromatiques voisins). RMN.: 2,32 ppm s [3H (NCH<sub>3</sub>)]; 4,17 ppm d (pics assez larges) [1H (φ-CH<sup>N</sup>)] J = 9 Hz; 7,08 ppm dd [1H (H<sub>B</sub>)]; 7,45 ppm m [2H (H<sub>A</sub>, H<sub>C</sub>)] J<sub>AB</sub> = 2,4 Hz et J<sub>BC</sub> = 8 Hz. Masse: m/e 350 (M, 8%, 1Cl); 317 (8%, 1Cl); 316 (8%, 1Cl); 294 (17%, 1Cl); 279 (15%, 1Cl); 278 (18%, 1Cl); 217 (30%, 1Cl); 100 (65%); 99 (100%); 70 (85%); 58 (76%); 56 (55%). Le dichlorhydrate correspondant (très hygroscopique) est recristallisé de l'acétone et donne 3,4 g de cristaux, F. 250–252°.

C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>2</sub> S · 2 HCl	Calc.	C 53,84	H 6,90	Cl 25,09	N 6,61%
(423,88)	Tr.	., 53,44	., 6,86	., 24,48	., 6,50%

Les produits XL et XLI sont homogènes et différenciés l'un de l'autre en CG. [3% SE 30; L = 2 m; D = 2,2 mm; T<sub>i</sub> = 280°; T<sub>c</sub> = 230°].

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> Communications: *P. Dostert & E. Kyburz*, *Helv.* 53, 882 et 897 (1970).  
 [2] *P. A. J. Janssen et al.*, *J. med. pharmaceut. Chemistry* 7, 281 (1959).  
 [3] *J. R. Boissier, P. Simon & J. Fichelle-Pagny*, *C.r. Séances Soc. Biol.* 158, 1256 (1964); *G. Stille, H. Ackermann, E. Eichenberger & H. Lauener*, *Intern. J. Neuropharmacol.* 4, 375 (1965).  
 [4] *J. Delay, P. Deniker, D. Ginestet & P. Péron-Magnan*, *Ann. médico-psychol.* 2, 402 (1964); *D. Bente, M. P. Engelmeier, K. Heinrich, H. Hippus & W. Schmitt*, *Arzneimittelforschung* 16, 314 (1966); *H. Gross & E. Langner*, *ibid.* 16, 316 (1966); *P. Deniker & D. Ginestet*, *Thérapie* 21, 615 (1966).  
 [5] *J. O. Jilek, J. Metyšová, J. Pomykáček & M. Protiva*, *Coll. czechosl. chem. Commun.* 33, 1831 (1968).  
 [6] *J. O. Jilek, V. Seidlová, E. Svátek & M. Protiva*, *Mh. Chem.* 96, 182 (1965); *M. Protiva*, *Il Farmaco Ed. sc.* 21, 76 (1966); *K. Pelz, I. Ernest, E. Adlerová, J. Metyšová & M. Protiva*, *Coll. czechosl. chem. Commun.* 33, 1852 (1968); *K. Pelz, I. Jirkovský, E. Adlerová, J. Metyšová & M. Protiva*, *ibid.* 33, 1895 (1968).  
 [7] *F. J. McEvoy & G. R. Allen*, *J. org. Chemistry* 35, 1183 (1970).  
 [8] *O. Aschan*, *Liebigs Ann. Chem.* 271, 273 (1892).  
 [9] *R. M. Ross & F. W. Raiths*, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 129 (1951).  
 [10] *B. K. Bhattacharyya*, *J. Indian chem. Soc.* 22, 85 (1945) [*Chem. Abstr.* 40, 2139<sup>4</sup>].  
 [11] *G. Berger & S. C. Olivier*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 46, 600 (1927).  
 [12] *F. C. Whitmore & D. P. Langlois*, *J. Amer. chem. Soc.* 54, 3438 (1932).  
 [13] *J. Schmutz, F. Künzle, F. Hunziker & A. Bürki*, *Helv.* 48, 336 (1965).  
 [14] *J. Schmutz, F. Künzle, F. Hunziker & R. Gauch*, *Helv.* 50, 245 (1967).  
 [15] *A. P. Stoll & F. Troxler*, *Helv.* 51, 1864 (1968).  
 [16] *J. B. Hester*, *J. org. Chemistry* 32, 3804 (1967).  
 [17] *R. M. Pinder*, *J. chem. Soc.* 1969, 1690.  
 [18] *F. Hoffmann-La Roche & Co., AG*, brevet suisse 349617.  
 [19] *Dr. A. Wander SA.*, U.S. Patent 3454561.  
 [20] *R. E. Benson & T. L. Cairns*, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 2115 (1948).  
 [21] *E. C. Taylor & A. E. Martin*, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 6295 (1952).

## 212. Terpen-Verbindungen als Arzneimittel, IX

## Die vier stereoisomeren Geranylester der Farnesylessigsäure

von G. Pala, A. Mantegani, T. Bruzzese und G. Sekules

Forschungslaboratorien, Istituto De Angeli, 20139 Mailand, Italien

(13. VI. 70)

*Summary.* The preparation and characterization of the four stereoisomeric *trans*-geranyl farnesylacetates I–IV are described. Their structure and configuration were identified by mode of formation, elemental analyses, IR. spectra, and particularly by PMR. spectra.

Vor einigen Jahren wurden die antiulcerösen Eigenschaften des (*trans*-3,7-Dimethyl-2,6-octadienyl)-5,9,13-trimethyl-4,8,12-tetradecatrienoats (Farnesylessigsäuregeranylester) in unseren Forschungslaboratorien entdeckt [1]. In der vorliegenden Arbeit wird über Darstellung und Charakterisierung der vier möglichen Stereoisomeren (s. Formeln I–IV) berichtet.

Die Farnesylessigsäuregeranylester wurden nach dem üblichen Verfahren gewonnen. Durch Reaktion von Malonsäure-diäthylester mit den entsprechenden Farnesyl-