

$^1\text{H-NMR}$. spectrum: 3 methyl groups (1.01, 1.23, 1.32 ppm), 3 protons next to double bonds (2.2–2.6 ppm), a methylene group (4.67 and 4.86 ppm, almost unchanged from the acetal **7**) overlapping part of the vinyl ether system (4.88 and 6.20 ppm, $J = 3$ Hz). The isomerisation **4** to **7** involves a known photochemical α -cleavage of the bond between the carbonyl group and the angular carbon atom, followed by transfer of a methyl hydrogen atom to the acyl group in the diradical intermediate.

Formation of 'carbonium-ion-like' intermediates by sensitized irradiation is known [2], and methyl migration under these conditions has been described [3], added potassium carbonate lowering the rate. In our case adding potassium carbonate only improved the yield of the acetal **3**, but, in any case, the intermediate is not the same as that obtained by standard techniques of proton addition. Thus treatment of α -agarofuran (**1**) in ether with *Dowex* 50 resin leads exclusively to opening of the oxide ring with formation of the dialcohol **9** described by *Deslongchamps* [4].

We thank Prof. *K. Schaffner*, University of Geneva, for helpful discussions.

REFERENCES

- [1] *J. A. Marshall & M. T. Pike*, *J. org. Chemistry* **33**, 435 (1968).
 [2] *J. A. Marshall*, *Accounts chem. Res.* **2**, 33 (1969); *P. J. Kropp*, *Pure appl. Chemistry* **1970**, 585.
 [3] *J. A. Marshall & A. R. Hochstetler*, *Chem. Commun.* **1967**, 732.
 [4] *A. Asselin, M. Mongrain & P. Deslongchamps*, *Canad. J. Chemistry* **46**, 2817 (1968).

128. Stereospezifität der neuroleptischen Wirkung und Chiralität von (+)-3-{2-[4-(8-Fluor-2-methyl-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]-äthyl}-2-oxazolidinon (**16**)

4. Mitteilung über tricyclische Antidepressiva und Neuroleptica [1]

von **Werner Aschwanden**, **Emilio Kyburz** und **Peter Schönholzer**¹⁾

Chemische und Physikalische Forschungsabteilungen der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG Basel.

Diese Arbeit ist Herrn Prof. *V. Prelog* zu seinem 70. Geburtstag gewidmet.

(19. III. 76)

Stereospecificity of the neuroleptic activity and chirality of (+)-3-{2-[4-(8-fluoro-2-methyl-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]ethyl}-2-oxazolidinone (16**).** – *Summary.* The synthesis and stereospecific neuroleptic action in animals of the (+)-enantiomer of 3-{2-[4-(8-fluoro-2-methyl-10,11-dihydrodibenzo [*b,f*]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]ethyl}-2-oxazolidinone (**16**) are briefly described. The (10*S*)-configuration of this compound was determined by X-ray diffraction.

Eine kürzlich erschienene Arbeit [2] über die stereospezifische Wirksamkeit und die absolute Konfiguration des (+)-Enantiomeren des Antipsychoticums Clorotepin (**1**²⁾) veranlasst uns zu dieser Mitteilung. Auf der Suche nach antipsychotisch wirksamen

¹⁾ Mitbearbeitet von Herrn *W. Gassner*.

²⁾ Als Clotepin®-Spofa in der CSSR für die Therapie von Psychosen eingeführt. Von *Protiva et al.* [3] synthetisiert.

Verbindungen mit verminderten parkinsonoiden Nebenwirkungen sind in unseren Laboratorien ebenfalls Derivate mit Dibenzo[*b,f*]thiepin-Gerüst synthetisiert und geprüft worden.

In einer Reihe 2-substituierter Derivate dieses Typs, mit einer 3-[2-(1-Piperaziny)-äthyl]-2-oxazolidinon (**21**) – Seitenkette in Stellung 10, sind Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften gefunden worden³⁾. Darauf sind analoge disubstituierte Derivate untersucht worden [5], wobei die Stellungen 2 und 8 als besonders interessant erschienen sind. Aus dieser Arbeit ist schliesslich das Racemat **15** der Titelverbindung hervorgegangen, das einer eingehenderen Prüfung unterzogen worden ist⁴⁾.

Die pharmakologischen Eigenschaften von **15** haben uns veranlasst, die Racemat-spaltung vorzunehmen; diese ist mit (1*S*)-2-Oxo-10-bornansulfonsäure gelungen. Die biologische Prüfung der beiden Enantiomeren hat eine eindeutige Stereospezifität der Wirkung ergeben, die sich vor allem auch in für die neuroleptischen Qualitäten massgeblichen Tests äussert (siehe Tabelle⁵⁾.

Tabelle

		(±) 15	(+) 16	(-) 17
Homovanillinsäure-Anstieg	a) Dosis 100 mg/kg	256%	316%	128%
Adenylat-Cyclase (Hemmung)	b) $c = 10^{-6}M$	48%	72%	27%
Bedingte Flucht-Reflexe				
Ratte (Hemmung)	c) ED ₅₀ (mg/kg)	14 <i>p.o.</i>	10 <i>p.o.</i>	> 100 <i>p.o.</i>
Apomorphin-Emesis				
Hund (Hemmung)	d) ED ₅₀ (mg/kg)	20 <i>p.o.</i>	12 <i>p.o.</i>	> 30 <i>p.o.</i>
Akute Toxizität Maus	e) DL ₅₀ (mg/kg)	200 <i>p.o.</i>	515 <i>p.o.</i>	68 <i>p.o.</i>

- a) Ratten werden 2 Std. vor dem Töten mit der Prüfsubstanz gespritzt. Die Homovanillinsäure wird vom Überstand des Hirnhomogenats mit Butylacetat und von der Butylacetat-Phase mit Wasser extrahiert und anschliessend mit Kaliumferricyanid zu einem fluoreszierenden Dimer oxydiert und gemessen. Der Homovanillinsäure-Spiegel unbehandelter Ratten wird auf 100% angesetzt [7] [8].
- b) Ausführung nach den Angaben von [9].
- c) Testapparatur ist der Stabsprungtest mit folgendem Programm: 10 Sek. Ton (=bedingter Stimulus), gefolgt von 30 Sek. Ton + Fuss-Schock (=unbedingter Stimulus). Gruppen von 10 konditionierten Ratten werden pro Dosis halbstündig bis zur sechsten Stunde nach Applikation getestet. Die maximale Anzahl bedingt blockierter Ratten wird pro Dosis semi-logarithmisch aufgetragen und die ED₅₀-Blockierung der bedingten Reflexe (= Blockierung des Springens auf Ton) graphisch ermittelt.
- d) Eine Stunde nach Verabreichung der Prüfsubstanz an *Beagle*-Hunden wird Apomorphin-Hydrochlorid (0,1 mg/kg) subcutan injiziert und während 60 Min. das Auftreten von Vomitus beobachtet.
- e) Verschiedene Dosen der Prüfsubstanz werden an 5 aufeinanderfolgenden Tagen Mäusen verabreicht und die Mortalität am 10. Tage bestimmt.

³⁾ Teilweise vorgetragen vor der Schweiz. Chem. Gesell. in Neuenburg am 12.10.1974 [4].

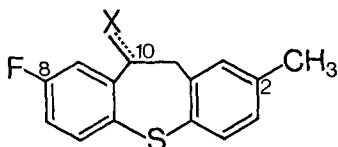
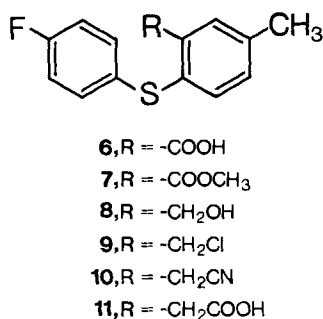
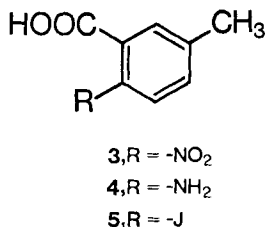
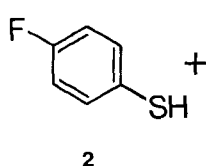
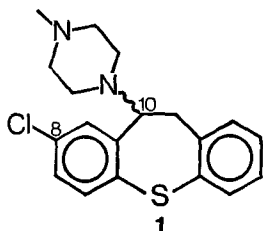
⁴⁾ Inzwischen haben *Protiua et al.* analoge mono- und disubstituierte Derivate des Dibenzo[*b,f*]thiepins, die meist eine 4-Methyl-1-piperaziny-Seitenkette in Stellung 10 tragen, beschrieben [6].

⁵⁾ Die Versuche sind in unseren Laboratorien für Pharmakologie I (Leitung Dr. *W. Haefely*) von den Dres. *H. P. Bächtold*, *W. Burkard*, *R. Cumin*, *M. Da Prada* und *R. Schaffner* durchgeführt worden, denen wir unseren Dank aussprechen.

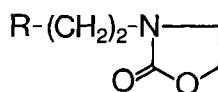
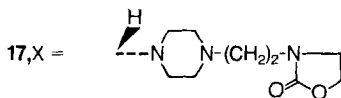
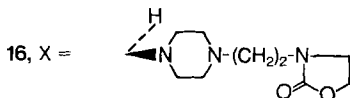
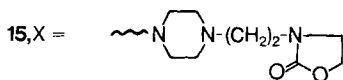
Wie aus der Tabelle ersichtlich, ist das (+)-drehende Enantiomere **16** wirksamer und weniger toxisch als sein (-)-Antipode **17**.

Aus der Röntgen-Strukturanalyse lässt sich für das (+)-Enantiomere die (10*S*)-Konfiguration ableiten. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der eingangs erwähnten Arbeit [2] über das (+)-Enantiomere von Clorotepin.

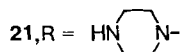
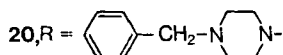
Die Bedeutung der Konfiguration am C(10) des Dibenzo[*b,f*]thiepin-Gerüsts für die neuroleptische Wirkung der entsprechenden Derivate ist eine Tatsache, die an-



- 12, X = =O**
13, X = ~OH
14, X = ~Cl



- 18, R = HO-**
19, R = Cl-



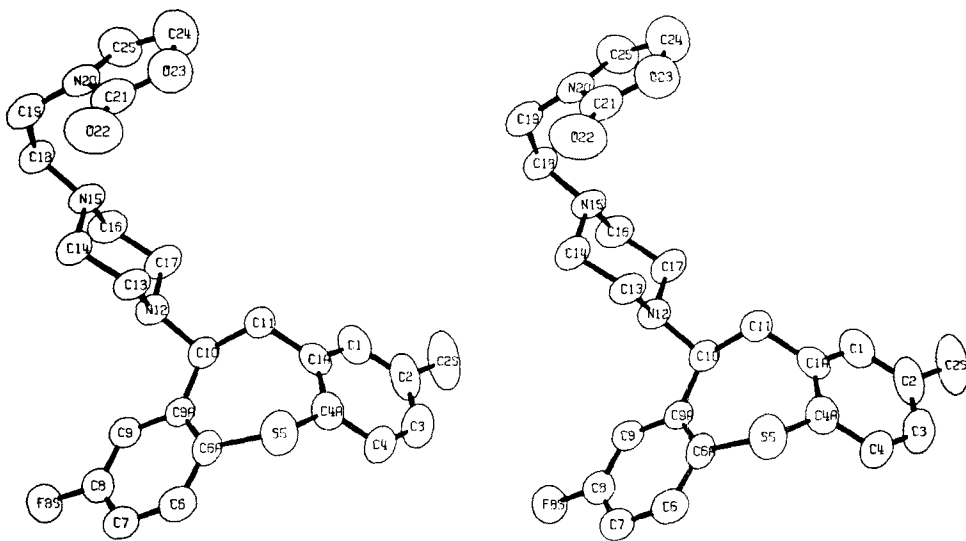
fänglich nicht erkannt worden ist [3]⁶⁾. Sie ist für die Ableitung von Struktur-Wirkungsbeziehungen zwischen den in ihrer Struktur und pharmakologischen Wirkung oft recht verschiedenartigen, neuroleptisch wirksamen Verbindungen von aktuellem Interesse.

Synthese von 16. Das Racemat **15** ist ausgehend vom tricyclischen Chlorid **14** durch Kondensation mit dem Piperazinderivat **21** erhalten worden. Das Chlorid **14** ist in Analogie zu früheren Arbeiten [10] aus der 6-Jod-m-toluylsäure (**5**) [11] und *p*-Fluor-thiophenol (**2**) [12] hergestellt worden. Deren Kondensationsprodukt **6** ist über die Zwischenstufen **7**, **8**, **9** und **10** in die homologe Carbonsäure **11** übergeführt worden, welche mit Polyphosphorsäure zum Keton **12** cyclisiert worden ist. Die Reduktion von **12** mit Natriumborhydrid führt zum Alkohol **13**, welcher schliesslich mit Salzsäure in Benzol das tricyclische Chlorid **14** liefert. Die 6-Jod-m-toluylsäure (**5**) ist ihrerseits aus der käuflichen 6-Nitro-m-toluylsäure (**3**) über ihr Reduktionsprodukt **4** nach *Sandmeyer* hergestellt worden.

Das 3-[2-(1-Piperazinyl)äthyl]-2-oxazolidinon (**21**) ist ausgehend vom bekannten 3-(2-Chloräthyl)-2-oxazolidinon (**19**) [13], welches seinerseits aus **18** hergestellt worden ist, durch Kondensation mit *N*-Benzylpiperazin zu **20** und anschliessender katalytischer Debenzylierung gewonnen worden.

Racematspaltung. Die Spaltung von **15** in die Enantiomeren **16** und **17** ist mit verschiedenen optisch aktiven Säuren gelungen. Wir beschreiben die Trennung mit (+)-(1*S*)-2-Oxo-10-bornansulfonsäure-monohydrat in Aceton, welche als erste zum reinen diastereomeren Salz von **16** geführt hat. Der reine Antipode **17** konnte aus den Mutterlaugen durch Kristallisation seines Salzes mit (-)-(*R,R*)-2,3-Dibenzoyloxybernsteinsäure-monohydrat aus Äthanol erhalten werden.

Röntgenstrukturanalyse. Die Röntgenstrukturanalyse hat gezeigt, dass die untersuchte Molekel **16** (Stereoprojektion siehe Fig.) in der *S*-Konfiguration vorliegt.



⁶⁾ Nach einer privaten Mitteilung von *Protiva* hat seine Arbeitsgruppe die Stereospezifität der Wirkung von Clorotepin unterdessen entdeckt.

Das Phasenproblem wurde mit einer Multisolution-Methode gelöst [14]. Es wurden 1799 mit Molybdän-Strahlung gemessene Reflexe verwendet ($\theta = 0 - 28^\circ$). Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte mit Hilfe der anomalen Streuung von Kupfer-Strahlung an Schwefel-, Sauerstoff- und Kohlenstoff-Atomen. Zu diesem Zweck wurde ein zweiter Datensatz gemessen ($\theta = 0 - 50^\circ$). Mit den 1214 beobachteten Reflexen wurden die Atomparameter bis zur Konvergenz bei einem R-Wert von 6,2% verfeinert. Weitere Zyklen der Kleinste-Quadrat-Verfeinerung beider Antipoden führten zu R-Werten von 5,76 bzw. 6,19%.

Dem kleineren R-Wert entspricht der richtige Antipode. Die statistische Signifikanz ist gemäss *Hamilton* [15] grösser als 99,5%.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden in Kapillarröhrchen bestimmt und sind korrigiert. Als Trockenmittel wurde, wenn nicht anders angegeben, wasserfreies Natriumsulfat verwendet. Die NMR.-Spektren und IR.-Spektren sind im Einklang mit den angegebenen Strukturen. Die Dünnschichtchromatogramme (DC.) sind auf *Merck*-Kieselgelplatten F-254 ausgeführt worden. RT. = Raumtemperatur, i.V. = im Vakuum.

Den Dres. *M. Grosjean, L. Chopard, G. Englert, W. Arnold, W. Vetter, M. Vecchi, A. Dirscherl* und *Hrn W. Meister* verdanken wir die Ausführung und die Besprechung der IR.-, NMR.- und Massen-Spektren, sowie der Gas-Chromatogramme und der Mikroanalysen.

6-Jod-m-toluylsäure (5). 250 g 6-Nitro-*m*-toluylsäure (3) werden zusammen mit 55,2 g Natriumhydroxid in 2 l Wasser gelöst und mit 5proz. Pd/CaCO₃-Katalysator bei 40° bei gewöhnlichem Druck hydriert. Nach Aufnahme der theoretischen Menge Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und die 5-Methylantranilsäure (4) enthaltende Lösung durch Zugabe von 2 l 3 *n* Salzsäure angesäuert und auf 0–5° abgekühlt. Dabei kann 4 als Hydrochlorid ausfallen, was die weitere Umsetzung aber nicht stört. Darauf wird innert 10 Min. eine Lösung von 103 g Natriumnitrit in 200 ml Wasser unter Rühren zugetropft. Nach 15 Min. wird bei 0–5° eine Lösung aus 275 g Kaliumjodid, 350 ml Wasser und 350 ml 3 *n* Salzsäure zugetropft, worauf das Gemisch in ca. 4 Std. auf 80° erhitzt und 1 Std. bei dieser Temp. gehalten wird. Nach dem Abkühlen auf RT. werden 10 g Natriumthiosulfat zugegeben und gerührt, bis die Lösung gelb wird. Anschliessend wird 2mal mit 1,5 l Methylenchlorid extrahiert, mit je 1 l Wasser, 10proz. Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Man erhält 308 g 5 vom Smp. 100–115°. Nach DC. (Benzol/Methanol 4:1) rein. Nach Kristallisation aus Benzol/Hexan Smp. 122–123°.

C₈H₇IO₂ (262,1) Ber. C 36,67% H 2,69% I 48,43% Gef. C 36,65% H 2,62% I 47,98%

p-Fluor-thiophenol (2). 94 ml Fluorbenzol werden bei 5–10° in 267 ml Chlorsulfonsäure getropft. Man rührt anschliessend 1 Std. bei RT. und 15 Min. bei 60°. Darauf wird auf 1500 g Eis gegossen, der Niederschlag abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und in Methylenchlorid aufgenommen. Die organische Phase wird mit Eiswasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 226 g *p*-Fluor-benzolsulfochlorid, welches mit 2000 g Eis und 340 ml konz. Schwefelsäure versetzt wird. Unter starkem Rühren werden zwischen 10° und 15° 310 g Zinkpulver portionenweise zugegeben. Man rührt noch 1 Std. bei RT., 2 3/4 Std. unter leichtem Rückfluss und weitere 16 Std. bei RT. Man extrahiert mit 300 ml Methylenchlorid, wäscht mit Wasser neutral, trocknet und destilliert i.V. Man erhält 78,4 g 2, Sdp. 52–53°/15 Torr, $n_D^{20} = 1,5480$.

C₆H₅FS (128,2) Ber. C 56,23 H 3,93 S 25,02% Gef. C 56,40 H 3,98 S 24,82%

6-[(p-Fluorphenyl)thio]-m-toluylsäure (6). Eine Lösung von 26,8 g Kaliumhydroxid in 210 ml Wasser wird unter Stickstoff mit 12,4 ml 2, 30 g 5 und 0,5 g Kupferpulver versetzt und unter Rückfluss 7 Std. erhitzt und gerührt. Danach wird heiss filtriert, 6 aus dem Filtrat mit konz. Salzsäure ausgefällt und in Chloroform aufgenommen. Die neutral gewaschene Chloroformphase wird getrocknet und eingedampft. Man isoliert 32,8 g 6; nach Kristallisation aus Benzol/Hexan Smp. 175–175,5°.

C₁₄H₁₁FO₂S (262) Ber. C 64,11 H 4,23 S 12,22% Gef. C 64,16 H 4,30 S 12,25%

6-[(p-Fluorphenyl)thio]-m-toluylsäure-methylester [7]. 15 g nicht gereinigtes **6** werden in 140 ml Methanol mit 8 ml konz. Schwefelsäure 8 Std. unter Rückfluss erhitzt. Man dampft dann i.V. ein, extrahiert den Rückstand mit Benzol, wäscht mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral, trocknet und dampft ein. Der Rückstand wird destilliert (Sdp. 135°/0,018 Torr) und aus Methanol kristallisiert. Man erhält 12,3 g **7** (83,9%), Smp. 64–65°.

C₁₅H₁₃FO₂S (276,3) Ber. C 65,20 H 4,74 S 11,60% Gef. C 65,07 H 4,67 S 11,57%

2-[(p-Fluorphenyl)thio]-5-methyl-benzylalkohol (**8**). Zu einer Lösung von 40 g **7** in 130 ml Tetrahydrofuran werden bei RT. 55 ml 70proz. Natrium-dihydro-bis(2-methoxy-äthoxy)aluminat in Toluol⁷⁾ in 30 Min. getropft. Man kocht 1 Std. unter Rückfluss, verdünnt mit 100 ml Toluol und gibt bei 5° 90 ml 2 N Salzsäure und anschliessend 90 ml Wasser zu. Die neutral gewaschene und getrocknete Toluollösung wird i.V. eingedampft. Man erhält 33,2 g farbloses Öl (92,3%), **8**, Sdp. 131–133°/0,06 Torr, n_D²⁰ 1,6058.

C₁₄H₁₃FOS (248,3) Ber. C 67,72 H 5,28 S 12,91% Gef. C 67,68 H 5,48 S 12,67%

2-[(p-Fluorphenyl)thio]-5-methyl-benzylchlorid (**9**). Unter leichtem Rückfluss tropft man zu einer Lösung von 84 g **8** in 350 ml Benzol 35 ml Thionylchlorid und erhitzt noch weitere 45 Min. Danach wird i.V. eingedampft. Der Rückstand wird noch 3mal mit je 20 ml Benzol versetzt und jedesmal ganz eingedampft und zuletzt destilliert. Man erhält 82 g (92,3%) **9** als farbloses Öl vom Sdp. 115–116°/0,05 Torr, n_D²⁰ = 1,6069.

C₁₄H₁₂ClFS Ber. C 63,04 H 4,53 Cl 13,29 S 12,02%
(266,7) Gef. „ 63,28 „ 4,65 „ 13,14 „ 11,99%

[6-[(p-Fluorphenyl)thio]-m-tolyl]acetonitril (**10**). Zu 53 ml Dimethylsulfoxid werden bei 40° zunächst eine Lösung von 4,45 g Natriumcyanid in 5,5 ml Wasser gegeben, dann bei 40–45° eine Lösung aus 18,6 g **9** und 18 ml Dimethylsulfoxid getropft. Man rührt weitere 9 Std. bei derselben Temp. und trägt dann in eine Mischung von 140 ml Wasser, 80 g Eis und 100 ml Toluol ein. Die Toluolphase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, wobei die wässrigen Auszüge mit Toluol nachextrahiert werden. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Man erhält 17,5 g **10**. Nach Kristallisation aus Hexan, Smp. 57–58°.

C₁₅H₁₂FNS (257,3) Ber. C 70,02 H 4,70 N 5,44% Gef. C 70,11 H 4,65 N 5,36%

[6-[(p-Fluorphenyl)thio]-m-tolyl]essigsäure (**11**). 17,0 g nicht gereinigtes **10**, 20,4 g Kaliumhydroxid, 42 ml Äthanol und 42 ml Wasser werden 9 Std. unter Rückfluss und unter Rühren erhitzt. Anschliessend wird i.V. eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Toluol und Wasser verteilt, die wässrige Phase mit Eis versetzt und mit konz. Salzsäure angesäuert, das hierbei ausfallende **11** in Chloroform aufgenommen und die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhält 13,8 g **11** (75,5%); nach Kristallisation aus Benzol/Hexan Smp. 120–121°.

C₁₅H₁₃FO₂S (276,3) Ber. C 65,20 H 4,74 S 11,60% Gef. C 65,22 H 4,83 S 11,58%

8-Fluor-2-methyl-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]thiepin-10-on (**12**). In 100 g auf 128° unter Stickstoff erhitzte Polyphosphorsäure trägt man in einer Portion 12 g **11** ein, rührt 10 Min. bei dieser Temp. weiter und fügt dann 80 g Eis, 20 ml Wasser und 60 ml Benzol hinzu. Die benzolische Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird destilliert (Sdp. 97°/0,08 Torr) und aus Äthanol kristallisiert. Man erhält 8,4 g **12** (75%), Smp. 106–108°.

C₁₅H₁₁FOS (258,3) Ber. C 69,74 H 4,29 S 12,41% Gef. C 69,41 H 4,21 S 12,59%

8-Fluor-2-methyl-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]thiepin-10-ol (**13**). 24 g **12** und 8 g Natriumborhydrid in 200 ml Äthanol werden 20 Min. unter Rückfluss erhitzt, anschliessend bei 30° mit 400 ml Wasser versetzt und mit Chloroform wie üblich aufgearbeitet. Aus der getrockneten Chloroformphase erhält man nach dem Eindampfen und Kristallisation aus Hexan 22,1 g **13** (91,4%), Smp. 91–92°.

C₁₅H₁₃FOS (260,3) Ber. C 69,21 H 5,03% Gef. C 68,99 H 5,04%

10-Chlor-8-fluor-2-methyl-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]thiepin (**14**). In eine mit 4 g reinem, pulverisiertem Calciumchlorid versetzte Lösung von 12,8 g **13** in 100 ml Benzol wird bei 15–20°

⁷⁾ Synthestia N.P. Zävod Kolin, CSSR.

während 2 Std. Chlorwasserstoff eingeleitet. Man rührt noch 24 Std. bei RT. und filtriert dann ab. Das Benzol wird abgedampft, der Rückstand noch 2mal mit je 15 ml Benzol versetzt und die Lösung eingedampft. Man erhält ein hellgelbes Öl, welches aus Hexan kristallisiert wird: 11,7 g **14** (85,4%), vom Smp. 67°.

$C_{15}H_{12}FClS$ (278,8) Ber. C 64,63 H 4,34 Cl 12,72% Gef. C 64,40 H 4,34 Cl 12,70%

rac-3-{2-[4-(8-Fluor-2-methyl-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]äthyl}-2-oxazolidinon (**15**). Eine Lösung von 4,35 g **14** und 7,0 g **21** werden in 20 ml Chloroform unter Stickstoff 42 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das als Hydrochlorid ausgeschiedene **21** wird abfiltriert und das Filtrat i.V. eingedampft. Der Rückstand wird zwischen 3 M Methansulfonsäure und Essigester verteilt. Die Methansulfonsäurelösung wird abgetrennt, mit Essigester ausgezogen und mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Die dabei ausfallende Base **15** wird in Chloroform aufgenommen und die Chloroformlösung durch 65 g Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe III, neutral) filtriert. Der Rückstand wird aus Äthanol kristallisiert. Man erhält 5,21 g **15** (74,5%), Smp. 175–176°.

$C_{24}H_{28}FN_3O_2S$ Ber. C 65,28 H 6,39 N 9,51 S 7,26%
(441,6) Gef. , 65,62 , 6,37 , 9,57 , 7,33%

(+)-(S)-3-{2-[4-(8-Fluor-2-methyl-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]äthyl}-2-oxazolidinon (**16**). 10,0 g **15** und 11,3 g (+)-(1S)-2-Oxo-10-bornansulfonsäure-monohydrat werden in 130 ml Aceton gelöst. Beim Erhitzen unter Rückfluss und unter Rühren bildet sich ein Niederschlag. Nach 6 Std. werden weitere 50 ml Aceton zugefügt. 23 Std. später wird heiss filtriert und mit Aceton gewaschen. Man erhält 7,64 g des Salzes von **16** mit (1S)-2-Oxo-10-bornansulfonsäure, Smp. 94° (Zersetzung), $[\alpha]_D^{20} = +14,9^\circ$, $[\alpha]_{365}^{20} = +103,0^\circ$ ($c = 3$, Chloroform). Zur Analyse wird eine Probe aus Aceton umkristallisiert; Smp. 174–176°, $[\alpha]_D^{30} = +14,9^\circ$, $[\alpha]_{365}^{30} = +104,0^\circ$ ($c = 3$, Chloroform).

$C_{24}H_{28}FN_3O_2S \cdot (C_{10}H_{16}O_4S)_2$ Ber. C 58,32 H 6,67 N 4,64 S 10,61%
(906,2) Gef. (H₂O-frei) , 58,17 , 6,68 , 4,49 , 10,77% (H₂O 1,14%)

Zur Freisetzung der Base **16** wird das obige Salz in 17 ml Chloroform gelöst und die Lösung durch 62 g Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe I, basisch) filtriert. Das mit 180 ml Chloroform/Äthanol 9:1 eluierte Produkt wird aus Äthanol kristallisiert. Man erhält 3,26 g **16** (32,6%), Smp. 170,5° $[\alpha]_D^{25} = +14,5^\circ$, $[\alpha]_{365}^{20} = -181,8^\circ$ ($c = 2,5$ Chloroform)

$C_{24}H_{28}FN_3O_2S$ (441,6) Ber. C 65,28 H 6,39 N 9,52% Gef. C 65,20 H 6,30 N 9,42%

(-)-(R)-3-{2-[4-(8-Fluor-2-methyl-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]thiepin-10-yl)-1-piperazinyl]äthyl}-2-oxazolidinon (**17**). 6,67 g angereicherte Base **17** aus den Mutterlaugen von **16**, $[\alpha]_D^{20} = -8,9^\circ$, $[\alpha]_{365}^{20} = +113,3^\circ$ ($c = 2,5$, Chloroform) und 5,69 g (-)-(R,R)-2,3-Dibenzoyloxy-bernsteinsäure-monohydrat werden in 370 ml Äthanol 75 Min. unter Rückfluss gekocht. Man rührt weitere 16 Std. bei RT. und filtriert dann ab. Man isoliert 10 g Dibenzoyltartrat des (R)-Enantiomeren **17**. Aus einer Probe wird die Base freigesetzt: $[\alpha]_D^{30} = -11,5^\circ$, $[\alpha]_{365}^{30} = +151,5^\circ$ ($c = 2,5$, Chloroform). Zur weiteren Reinigung werden 9,0 g des obigen Salzes in 180 ml Äthanol unter Rühren 5½ Std. unter Rückfluss erhitzt und abfiltriert. Man erhält 5,78 g des (R,R)-2,3-Dibenzoyltartrats von **17**, Smp. 168–169°, $[\alpha]_D^{20} = -50,1^\circ$, $[\alpha]_{365}^{20} = -121,5^\circ$ ($c = 3$, Dimethylformamid).

$C_{24}H_{28}FN_3O_2S \cdot C_{18}H_{14}O_8$ Ber. C 63,07 H 5,29 N 5,25 S 4,01%
(799,9) Gef. , 62,90 , 5,05 , 5,19 , 4,23%

Zur Freisetzung der Base wird das oben erhaltene Salz mit 2N Natronlauge versetzt und mit Benzol extrahiert, die Extrakte mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Äthanol und ergibt 3 g **17**, Smp. 170,5–171°, $[\alpha]_D^{20} = -14,4^\circ$, $[\alpha]_{365}^{20} = +181,2^\circ$ ($c = 3$, Chloroform).

$C_{24}H_{28}FN_3O_2S$ (441,6) Ber. C 65,28 H 6,39 N 9,52% Gef. C 65,12 H 6,42 N 9,39%

3-(2-Hydroxyäthyl)-2-oxazolidinon (**18**). 183 ml Diäthanolamin und 266 ml Diäthylcarbonat werden unter Rühren und unter Rückfluss erhitzt und der entstehende Alkohol über einer mit Raschig-Ringen gefüllten Kolonne mit Dephlegmator laufend abdestilliert. Als Rückstand bleiben 250 g **18** (100%) als hellbraunes Öl zurück, $n_D^{21} = 1,4831$. Nach GC. (silyliert) ca. 95 proz.

3-(2-Chloräthyl)-2-oxazolidinon (**19**). 250 g **18** werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst und bei -5 bis 15° innert 1 Std. mit 166 ml Thionylchlorid unter Rühren versetzt. Anschliessend

wird 4 Std. unter Rückfluss erhitzt, darauf auf 350 g Eiswasser gegossen und mit konz. Natronlauge auf pH 9 gestellt. Die wässrige Phase wird noch 2mal mit 250 ml Methylenchlorid ausgezogen. Die Auszüge werden mit wenig Wasser gewaschen, vereinigt, unter Zugabe von Aktivkohle mit Calciumchlorid getrocknet, eingeengt und destilliert. Sdp. 108–112°/0,08 Torr, $n_D^{24} = 1,4880$. Man erhält 232 g **19** (82%) als schwach gelbes Öl (GC.-rein).

$C_8H_8ClNO_2$	Ber. C 40,15	H 5,39	Cl 23,70	N 9,36%
(149,6)	Gef. „ 40,23	„ 5,43	„ 23,62	„ 9,45%

3-[2-(4-Benzyl-1-piperazinyl)äthyl]-2-oxazolidinon (**20**). 9,43 g N-Benzylpiperazin⁸⁾ in 48 ml Toluol werden zusammen mit 14,9 g Kaliumcarbonat (pulverisiert), 8 g **19** und 0,27 g Kaliumjodid unter Argon 18–22 Std. unter Rückfluss erhitzt. Danach wird auf 40° abgekühlt, abgenutscht und i.V. eingedampft. Der Rückstand wird aus 20 ml Essigester umkristallisiert (heiss lösen und bei –10 bis –20° kristallisieren lassen, abfiltrieren und mit tiefsiedendem Petroläther waschen). Man erhält 13,2 g **20** (86%), Smp. 80–82°. Das Dihydrochlorid schmilzt bei 238–240°.

$C_{16}H_{23}N_3O_2 \cdot 2HCl$	Ber. C 53,04	H 6,96	Cl 19,57	N 11,60%
(579,9)	Gef. „ 53,02	„ 6,91	„ 19,80	„ 11,55%

3-[2-(1-Piperazinyl)äthyl]-2-oxazolidinon (**21**). 20,1 g **20** werden in 110 ml Methanol mit 4,05 g 5proz. Pd/C (Degussa) während 16 Std. bei 50° hydriert; dabei werden 1,73 l Wasserstoff aufgenommen (20°/735 Torr). Darauf wird genutscht und i.V. eingedampft. Man erhält 13,3 g **21** (96%) als hellgelbes Öl. Das Dihydrochlorid schmilzt bei 205–208°.

$C_9H_{17}N_3O_2 \cdot 2HCl$	Ber. C 39,72	H 7,04	Cl 26,05	N 15,44%
(272,19)	Gef. „ 39,75	„ 7,12	„ 25,94	„ 15,44%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Dostert & E. Kyburz, *Helv.* 53, 1813 (1970).
- [2] T. J. Fletcher, J. Schmutz, H. P. Weber & T. G. White, *Experientia* 31, 1389 (1975).
- [3] J. O. Jílek, K. Šindelář, J. Pomykáček, O. Horešovský, K. Pelz, E. Svátek, B. Kakáč, J. Holubek, J. Metyšová & M. Protiva, *Coll. Czechoslov. chem. Commun.* 38, 115 (1972).
- [4] M. Gerecke, J. P. Kaplan & E. Kyburz, *D. Offenlegungs.* 2336130. Vgl. *Chem. Abstr.* 80, 108576 (1974).
- [5] M. Gerecke, J. P. Kaplan & E. Kyburz, *D. Offenlegungs.* 2412522. Vgl. *Chem. Abstr.* 82, 43462 (1975).
- [6] K. Šindelář, A. Dlabač, J. Metyšová, B. Kakáč, J. Holubek, E. Svátek, Z. Šedivý & M. Protiva, *Coll. Czechoslov. chem. Commun.* 40, 1940, (1975); K. Šindelář, A. Dlabač, B. Kakáč, E. Svátek, J. Holubek, Z. Šedivý, E. Princová & M. Protiva, *Coll. Czechoslov. chem. Commun.* 40, 2649 (1975); J. O. Jílek, K. Šindelář, M. Rajšner, A. Dlabač, J. Metyšová, Z. Votava, J. Pomykáček & M. Protiva, *Coll. Czechoslov. chem. Commun.* 40, 2887 (1975).
- [7] N.-E. Andén, B.-E. Roos & B. Werdinius, *Life Sci.* 2, 448, (1963).
- [8] G. F. Murphy, D. Robinson & D. F. Sharman, *Brit. J. Pharmacol.* 36, 107 (1969).
- [9] J. W. Kebabian, G. L. Petzold & P. Greengard, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 69, 2145 (1972).
- [10] J. O. Jílek, V. Seidlová, E. Svátek & M. Protiva, *Mh. Chem.* 96, 182 (1965).
- [11] R. C. Hinton, F. G. Mann & I. T. Millar, *J. chem. Soc.* 1958, 4704.
- [12] A. A. Mignot & P. Rumpf, *Bull. Soc. chim. France* 1968, 435.
- [13] E. K. Drechsel, *J. org. Chemistry* 22, 849 (1957).
- [14] G. Germain, P. Main & M. Woolfson, *Acta crystallogr.* A27, 368 (1971).
- [15] W. C. Hamilton, *Acta crystallogr.* 18, 502 (1965).

⁸⁾ Fluka, Buchs, CH.