

# Beiträge zur Entwicklung psychotroper Stoffe, 1. Mitt.:

## Neuartige Ringsysteme

Von

**K. Stach** und **H. Spingler**

Aus den Chemischen Forschungslaboratorien der Firma C. F. Boehringer  
u. Söhne G. m. b. H., Mannheim-Waldhof. (Leiter: Dr. *E. Haack*)

(Eingegangen am 9. Mai 1962\*)

Es wird die Synthese von 6,11-Dihydro-dibenzo[*be*]oxepin- bzw. -thiepin-11-onen (IIa bzw. IIb) durch Dehydratisierung der *o*-(Phenoxyethyl)-benzoesäuren (IIIa) mit Polyphosphorsäureester bzw. der *o*-(Phenylmercaptomethyl)-benzoesäuren (IIIb) mit Polyphosphorsäure beschrieben. Eine weitere Darstellungsvariante für Oxepine (IIa) ist die Cyclisierung der *o*-(Phenoxyethyl)-benzoylchloride, erhalten aus den entsprechenden Säuren (IIIa) mit Thionylchlorid durch einfaches Erwärmen. Die Darstellung von 5,6,7,12-Tetrahydro-dibenzo[*ad*]cyclo-octen-12-on (Ia) erfolgt durch Cyclisierung von 2-(3-Phenylpropyl)-benzoesäure mit Polyphosphorsäure.

Im Rahmen der psychiatrischen Pharmakotherapie wurde jüngst das Amitriptylin<sup>1, 2</sup>, 5-(3-Dimethylaminopropyliden)-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*ad*]cyclohepten, auf Grund seiner vorwiegend stimmungsaufhellenden Wirkung zur Behandlung depressiver Krankheitsbilder eingeführt.

Als Ausgangsstoff zur Darstellung dieser Verbindung<sup>2</sup> dient das erstmalig von *W. Treibs* und *H. J. Klinkhammer*<sup>3</sup> synthetisierte 10,11-

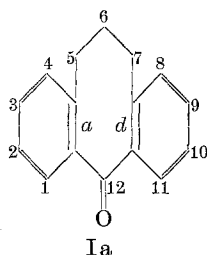
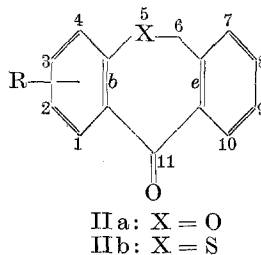
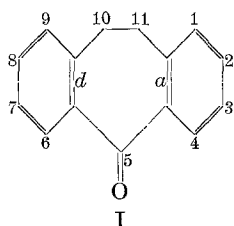
\* In der vorliegenden Fassung: am 30. Mai 1962.

<sup>1</sup> *H. Freed*, Amer. J. Psych. **117**, 455 (1960); *W. Pöldinger*, Helv. Med. Acta **28**, 572 (1961).

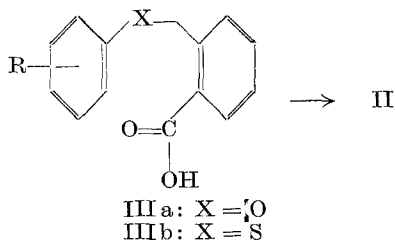
<sup>2</sup> *S. O. Winthrop*, *M. A. Davis*, *G. S. Myers*, *J. G. Gavin*, *R. Thomas* und *R. Barber*, J. Org. Chem. **27**, 230 (1962); *F. Hoffmann-La Roche*, DAS 1 109 166 v. 22. 6. 1961; *Merck (USA)*, Belg. Pat. 584 061 v. 27. 10. 1959.

<sup>3</sup> *W. Treibs* und *H. J. Klinkhammer*, Chem. Ber. **83**, 367 (1950), **84**, 671 (1951).

Dihydro-5*H*-dibenzo[*ad*]cyclohepten-5-on (I)<sup>4</sup>. Entsprechende heterocyclische Gruppierungen (II)\* bzw. das um eine Methylengruppe erweiterte Ringsystem (Ia) sind bislang in der Literatur nicht beschrieben.



Die Darstellung der 6,11-Dihydro-dibenzo[*be*]oxepin-11-one bzw. -thiepin-11-one (IIa bzw. IIb, R = H, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>) erfolgt in einfacher Weise und glatter Reaktion mit guten Ausbeuten durch Cyclisierung der *o*-(Phoxymethyl)-(IIIa) bzw. *o*-(Phenylmercaptomethyl)-benzoesäuren (IIIb) mit Polyphosphorsäureester<sup>5</sup> (Methode A) bzw. Polyphosphorsäure<sup>4</sup> (Methode B), wobei die Art des angewandten Dehydratisierungsmittels und das Einhalten bestimmter Reaktionstemperaturen von entscheidender Bedeutung sind. Die Reaktionszeit beträgt im allgemeinen 30 Minuten.



\* Vgl. K. Stach und H. Spingler, *Angew. Chem.* **74**, 31 (1962).

<sup>4</sup> T. W. Campbell, R. Ginsig und H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **36**, 1489 (1953); V. Mychajlyszyn und M. Protiva, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **24**, 3955 (1959).

<sup>5</sup> T. Mukaiyama und T. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **34**, 99 (1961); zit. nach *Angew. Chem.* **73**, 414 (1961).

Die nach Methode A bzw. B hergestellten Verbindungen (II) sind in Tab. 1 bzw. 3 zusammengefaßt.

Eine interessante Darstellungsvariante für Oxepine (IIa) ist die Cyclisierung der entsprechenden *o*-(Phenoxymethyl)-benzoylchloride, welche man leicht aus den korrespondierenden Säuren (IIIa) mit Thionylchlorid erhalten kann, durch einfaches Erwärmen auf höhere Temperaturen. Eine Reindarstellung der Benzoylchloride ist dabei nicht erforderlich und führt zu keiner Erhöhung der Gesamtausbeuten. Tab. 2 enthält die nach Methode C hergestellten Verbindungen (II a).

Die als Ausgangsstoffe benötigten Säuren (III a bzw. III b) wurden im allgemeinen durch Umsetzung von  $\omega$ -Brom-*o*-toluyl-bromid<sup>6</sup> mit dem Natriumsalz der entsprechenden Phenole bzw. Thiophenole und anschließende Verseifung dargestellt. In Tab. 4 sind die nach dieser Methode hergestellten Verbindungen (III) zusammengefaßt.

In Anlehnung an die Arbeiten von *W. Gündel*<sup>7</sup> haben wir noch eine vereinfachte Darstellungsvariante erprobt. Nach dieser Methode erhält man die *o*-(Phenoxymethyl)- (IIIa, R = H) bzw. *o*-(Phenylmercaptomethyl)-benzoesäure (III b, R = H) durch Umsetzung von Phthalid mit Phenol bzw. Thiophenol<sup>7a</sup> in siedendem Butanol bei Gegenwart von Natrium bzw. Ätznatron in einer Ausbeute von 50 bzw. 90%.

Die Darstellung von 5,6,7,12-Tetrahydro-dibenzo[*ad*]cycloocten-12-on (I a) erfolgt durch Cyclisierung der 2-(3-Phenylpropyl)-benzoesäure<sup>8</sup> mit Polyphosphorsäure (Methode B).

Die Konstitution der neuen Ringverbindungen wurde durch UV-, IR- und Kernresonanzspektren\* bestätigt. In Tab. 1 und 3 sind die wichtigsten spektralen Daten mit angegeben. Von den UV-Spektren ist nur die Lage und die molare Extinktion des Maximums der charakteristischen Konjugationsbande aufgeführt. Es fällt auf, daß diese Bande bei den Thiopinonen (II b) im Vergleich zu den Oxepinonen (II a) stark nach kürzeren Wellenlängen verschoben ist. Wie die räumlichen Modelle der beiden Ringsysteme zeigen, ist im Falle der Thiopinone (II b) nur noch einer der beiden Phenylreste koplanar mit der CO-Bindung. Dies erklärt die starke hypsochrome Verschiebung der Konjugationsbande<sup>9</sup>.

\* Für die Aufnahme, Auswertung und Diskussion der Kernresonanzspektren sind wir Herrn Dr. *Brügel* (BASF, Ludwigshafen) zu großem Dank verpflichtet.

<sup>6</sup> *W. Davies* und *W. H. Perkin jr.*, J. Chem. Soc. [London] **121**, 2203 (1922).

<sup>7</sup> a) *W. Gündel*, Deutsche Patentanmeldung H 15701 IVb/12 o v. 26. 4. 1956; b) *W. Gündel* und *H. Linden*, l. c. H 15860 IVb/12 o v. 14. 6. 1956.

<sup>8</sup> *N. J. Leonhard*, *A. J. Kresge* und *M. Oki*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 5078 (1955).

<sup>9</sup> *G. W. Gray*, Steric Effects in Conjugated Systems, Butterworth, London 1958, S. 63.

In den IR-Spektren zeigt die CO-Bande sowohl bei den Thiepinonen (II b) als auch bei den Oxepinonen (II a) in KBr eine ähnliche Lage wie bei den Benzophenon ( $1651\text{ cm}^{-1}$ ).

Die Protonen-Resonanzspektren (60 MHz, 10proz. Lösung in  $\text{CCl}_4$ ) bestätigten schließlich durch Signal-Lage, Signalform- und -intensität, vor allem der  $\text{CH}_2$ -Gruppen, die Konstitution der Verbindungen.

### Experimenteller Teil\*

#### 6,11-Dihydro-dibenzo[be]oxepin-11-one (II a)<sup>10</sup>

##### 1. Dehydratisierung der o-(Phenoxyethyl)-benzoesäuren (IIIa) mit Polyphosphorsäureester (Methode A)

In 14 ml absol. Äthanol trägt man unter intensivem Rühren, beginnend bei Raumtemp. und anschließend bei  $50\text{--}80^\circ$  (Innentemp.), 21,0 g Phosphor-pentoxid in Portionen ein. Nach beendeter Zugabe erwärmt man den Kolbeninhalt etwa 1 Stde. auf  $95\text{--}100^\circ$  (Innentemp.) bis zur vollständigen Umsetzung

Tabelle 1. Oxepinone (II a)

Verbindungen	1546	1598	1607	1595	1657	
R	H	2- $\text{CH}_3$	2- $\text{OCH}_3$	2-Cl	3- $\text{CH}_3$	
Reaktionstemp., $^\circ\text{C}$	100—110	100—110	130—140	130—140	100—110	
Sdp., mm/ $^\circ\text{C}$	0,2/ 142—145	0,1/ 147—150	0,05/ 158—162	0,5/ 162—166	0,1/ 140—147	
Ausb., % Th.	85,5	82,0	81,0	71,5	54,0	
Schmp., $^\circ\text{C}$	71—72 <sup>a</sup>	108—109 <sup>a</sup>	93—94 <sup>a</sup>	126—127 <sup>a</sup>	71—72 <sup>b</sup>	
Summenformel*	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2$	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClO}_2$	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$	
UV-Absorption	in Methanol <sup>c</sup>	267,9 m $\mu$ $\log \epsilon = 4,18$	268,9 m $\mu$ $\log \epsilon = 4,22$	271,0 m $\mu$ $\log \epsilon = 4,17$	266,8 m $\mu$ $\log \epsilon = 4,19$	275,0 m $\mu$ $\log \epsilon = 4,24$
	in Isooctan <sup>c</sup>	263,3 m $\mu$ $\log \epsilon = 4,21$	265,3 m $\mu$ $\log \epsilon = 4,23$	265,6 m $\mu$ $\log \epsilon = 4,15$	263,6 m $\mu$ $\log \epsilon = 4,24$	270,3 m $\mu$ $\log \epsilon = 4,21$
IR: CO-Bande in KBr	$1651\text{ cm}^{-1}$	$1648\text{ cm}^{-1}$	$1644\text{ cm}^{-1}$	$1649\text{ cm}^{-1}$	$1648\text{ cm}^{-1}$	
Protonen-resonanz, $\text{CH}_2$ -Signal	Signalform	Singlett				
	Signallage <sup>d</sup>	$\tau = 4,93$				
	Protonenzahl	n = 2				

a Aus Isopropylalkohol; b Aus Ligroin-Äther; c Maximum der Konjugationsbande; d  $\tau$ -Werte nach *Tiers*<sup>11</sup>.

\* Die Verbindungen gaben bei der Analyse C, H-Werte, welche innerhalb der Fehlergrenzen auf die angegebene Summenformel passen.

\* Unter experimenteller Mitarbeit von Frau A. Kuhn und Herrn K.-H. Henn.

<sup>10</sup> Nomenklatur nach „Ring-Index“, 2<sup>nd</sup> Edition, 1960.

<sup>11</sup> G. V. D. Tiers, J. Physic. Chem. **62**, 1151 (1958).

des  $P_2O_5$ . Bei 80—90° (Innentemp.) trägt man nun 0,05 Mol einer *o*-(Phenoxy-methyl)-benzoesäure (IIIa) ein und erwärmt das Reaktionsgemisch unter gutem Rühren 30 Min. lang. Der Kolbeninhalt wird noch heiß (ca. 80°) in Eiswasser eingerührt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten, mit 5proz. NaOH bzw. Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge befreit man vom Lösungsmittel und destilliert den Eindampfdruckstand im Hochvak. Eine weitere Reinigung erfolgt durch Verreiben mit Ligroin bzw. einem Gemisch von Ligroin/Äther oder durch Umkristallisation aus Isopropanol.

Die nach Methode A gewonnenen Oxepinone (IIa) sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

## 2. Halogenwasserstoffabspaltung aus *o*-(Phenoxy-methyl)-benzoylchloriden (Methode C)

0,025 Mol einer *o*-(Phenoxy-methyl)-benzoesäure (IIIa) und 6 ml  $SOCl_2$  (ca. 0,075 Mol) werden 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Man entfernt das überschüssige  $SOCl_2$  im Vak., erwärmt den verbleibenden Rückstand im Ölbad unter Durchleiten eines getrockneten Stickstoffstromes bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung (ca. 1—2 Stdn.) und destilliert anschließend im Hochvak. Eine weitere Reinigung kann, wie bei Methode A beschrieben, vorgenommen werden.

Die nach Methode C dargestellten Oxepinone (IIa) sind in Tab. 2 zusammengefaßt. Siedepunkte und Schmelzpunkte der nach dieser Verfahrensvariante dargestellten Verbindungen sind identisch mit denen der nach Methode A gewonnenen.

Tabelle 2. Oxepinone (II a)

Verbindung	R	Methode C	
		Reaktionstemp. °C	Ausb. % d. Th.
1546	H	150—160	71,0
1598	2-CH <sub>3</sub>	130—140	88,5
1607	2-OCH <sub>3</sub>	200—220	42,5
1595	2-Cl	150—160	78,0
1647 <sup>a</sup>	2-Br	150—160	72,5

<sup>a</sup> Sdp. 0,05 165—168°; Schmp. 135—137° (aus Isopropylalkohol)

$C_{14}H_9BrO_2$  (289,13). Ber. C 58,15, H 3,14, Br 27,64.  
Gef. C 58,42, H 3,35, Br 27,53.

6,11-Dihydro-dibenzo[*be*]thiepin-11-one (II b)<sup>10</sup> und 5,6,7,12-Tetrahydro-dibenzo[*ad*]cycloocten-12-on (I a)<sup>10</sup>

Dehydratisierung der *o*-(Phenylmercaptomethyl)-benzoesäuren (III b) bzw. der 2-(3-Phenylpropyl)-benzoesäure mit Polyphosphorsäure (Methode B)

Zu 140 g Polyphosphorsäure\* trägt man unter intensivem Rühren bei 80° Innentemp. 0,1 Mol einer *o*-(Phenylmercaptomethyl)-benzoesäure (III b)

\* Handelsware der Fa. Fluka, Buchs, St. Gallen (~ 83%  $P_2O_5$ , Mg ~ 340) oder hergestellt aus 44 ml 85proz. Phosphorsäure und 64 g  $P_2O_5^4$ . In manchen Fällen kann die Menge an Polyphosphorsäure auch reduziert werden.

bzw. 2-(3-Phenylpropyl)-benzoesäure<sup>8</sup> ein und erwärmt während 30 Min. auf 100—160° (Innentemp.). Der Kolbeninhalt wird noch heiß (ca. 80°) in Eiswasser eingerührt und mit Äther oder Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten, mit 5proz. NaOH bzw. Wasser gewaschenen und mit Natriumsulfat getrockneten organischen Anteile befreit man vom Lösungsmittel und destilliert den Eindampfrückstand im Hochvak. Eine weitere Reinigung kann durch Verreiben mit Ligroin bzw. einem Gemisch von Ligroin/Äther oder durch Umkristallisation aus Isopropylalkohol erfolgen.

In Tab. 3 sind die von uns dargestellten Verbindungen II b bzw. Ia zusammengefaßt.

Tabelle 3. Thiopinone (II b)

Verbindungen	1583	1608	1605	Ia
R	H	2-CH <sub>3</sub>	2-Cl	—
Reaktionstemp., °C	100—110	100—110	130—140	150—160
Sdp., mm/°C	0,03/ 162—165	0,2/ 167—175	0,2/ 175—181	0,1/ 150—153
Ausb., % d. Th.	84,5	86,5	81,0	66,0
Schmp., °C	86—88 <sup>a</sup>	119—120 <sup>a</sup>	133—134 <sup>a</sup>	147—148 <sup>a</sup>
Summenformel*	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> OS	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> OS	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClOS	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O
UV-Absorption	in Methanol <sup>c</sup> ..	242,0 mμ	242,3 mμ	263,0 mμ
		log ε = 4,34	log ε = 4,37	log ε = 4,18
	in Isooctan <sup>c</sup> ..	241,4 mμ	240,6 mμ	
	log ε = 4,37	log ε = 4,44		
IR: C=O-Bande in				
KBr	1651 cm <sup>-1</sup>	1633 cm <sup>-1</sup>	1660 cm <sup>-1</sup>	1633 cm <sup>-1</sup>
Protonenresonanz CH <sub>2</sub> -Signale	Signalform ..	Singlett		<sup>1</sup> Multipl.
				<sup>2</sup> Triplet
	Signallage <sup>d</sup> ..	τ = 6,08		<sup>1</sup> τ = 8,09
				<sup>2</sup> τ = 7,30
Protonenzahl	n = 2		<sup>1</sup> n = 2	<sup>2</sup> n = 4

<sup>a</sup> Aus Isopropanol; <sup>b</sup> in Isooctan schwer löslich; <sup>c</sup> Maximum der Konjugationsbande; <sup>d</sup> τ-Werte nach Tiers<sup>11</sup>.

\* Die Verbindungen gaben bei der Analyse C-, H- und S-Werte, welche innerhalb der Fehlergrenzen auf die angegebene Summenformel passen.

Die Darstellung der *o*-(Phenoxyethyl)- bzw. *o*-(Phenylmercaptomethyl)-benzoesäuren (IIIa bzw. IIIb) erfolgt nach folgender allgemeiner Arbeitsvorschrift:

139 g (0,5 Mol) *o*-Brom-*o*-toluylbromid<sup>6</sup> werden unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser in 250 ml absol. Äthanol gelöst (A). Aus 23 g Na, 500 ml absol. Äthanol und 1 Mol Phenol bzw. Thiophenol oder entsprechend substituierter Phenole bzw. Thiophenole stellt man auf übliche Weise eine Phenolat- bzw. Thiophenolat-Lösung her (B) und läßt diese bei Raumtemp. unter Rühren zu A zutropfen. Anschließend erhitzt man den Kolbeninhalt ca. 2—3 Stdn. zum Sieden, läßt erkalten, saugt den gebildeten Niederschlag ab, wäscht mit Äthanol nach und engt das Filtrat auf etwa 1/3 seines Volumens ein.

Nach Zugabe von Wasser und Äther werden die abgetrennten äther. Anteile mit 5proz. NaOH, dann mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Den Eindampfrückstand erhitzt man während 2—3 Stdn. mit einer Lösung von 50—60 g KOH in 500—600 ml Methanol zum Sieden, verdampft im Vak. auf dem Wasserbad das Lösungsmittel, nimmt den Rückstand in Wasser und Äther auf und säuert die abgetrennte filtrierte wäßrige Lösung mit 6*n*-HCl an. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Eine weitere Reinigung durch Destillation und/oder Umkristallisation ist in den meisten Fällen nicht erforderlich.

Tab. 4 enthält die von uns auf diese Weise dargestellten *o*-(Phenoxy-methyl)- bzw. *o*-(Phenylmercaptomethyl)-benzoesäuren (IIIa bzw. IIIb).

Herrn Dr. *F. Kaiser* möchten wir für die papierchromatographischen Untersuchungen unseren besonderen Dank aussprechen.

Tabelle 4. Verbindungen III a und III b

Verbindung	R	X	Sdp., mm/° C	Schmp. ° C	Ausb., % d. Th.	Summenformel *
1547 <sup>7a</sup>	H	O	0,03/155—158	125—126	69,0	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>
1586 <sup>7b</sup>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	O	0,05/162—167	126—129	71,0	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>
1603	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	O	0,1/190—195	176—178	78,0	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>
1584	<i>p</i> -Cl	O	0,1/177—180	162—164	77,0	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClO <sub>3</sub>
1640	<i>p</i> -Br	O	0,03/190—192	182—184	67,0	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>3</sub>
1649	<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	O	—	145—148	77,0	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>
1582 <sup>7a</sup>	H	S	0,15/167—172	109—112	84,0	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> S
1604	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	S	0,05/173—178	128—130	85,0	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> S
1637	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	S	0,1/184—190	116—119	88,0	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> S
1599	<i>p</i> -Cl	S	0,05/168—172	125—128	82,0	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClO <sub>2</sub> S

\* Die Verbindungen IIIa gaben bei der Analyse C, H-, die Verbindungen IIIb C-, H- und S-Werte, welche innerhalb der Fehlergrenzen auf die angegebenen Summenformeln passen.