

Neurotrope und psychotrope Substanzen, 5. Mitt.:¹

Synthese neuer Aminoderivate von 10,11-Dihydrodibenzo-
[a,d]cyclohepten und 10,11-Dihydrodibenzo[b,f]thiepin

Von

J. O. Jílek, V. Seidlová, E. Svátek und M. Protiva*

mit technischer Hilfe von

J. Pomykáček und Z. Šedivý

Aus dem Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag

(Eingegangen am 9. November 1964)

Im Rahmen der Suche nach neuen neurotrophen und psychotropen Substanzen, besonders nach antidepressiv wirkenden Psychopharmaka, wurde eine systematische präparative Arbeit in den Gruppen der 10-substituierten Derivate des 10,11-Dihydrodibenzo[a,d]cycloheptens (I) und des 10,11-Dihydrodibenzo[b,f]thiepins (II) unternommen. Im ersten Fall war die Ausgangssubstanz das Keton XIV, das mit üblichen Methoden zum basischen Äther XVI, zu Amininen und Derivaten XVIII—XXII und schließlich in die *Mannich*-Base XXVI übergeführt wurde. Die *Beckmannsche* Umlagerung des Oxims XVII eröffnete den Weg zu Derivaten eines neuen Systems, des 5,6,7,12-Tetrahydrodibenz[b,e]azocins (Verbindungen XXVIII, XXX und XXXI). Auch im zweiten Fall bildete das entsprechende Keton (XXXVIII) die Schlüsselsubstanz, die einerseits zu Amininen mit der Aminogruppe in der Seitenkette (XXXIX, XL, XLII, LV, LVI), andererseits zu Amininen mit der direkt am Skelett haftenden Aminogruppe (XLIV—LIII) umgesetzt wurde. Außer den angeführten Amininen wurde in allen drei Gruppen eine Reihe von neutralen Verbindungen hergestellt (Zwischenprodukte und Nebenprodukte), deren Struktur meistens mit Hilfe der Spektren geklärt wurde. Die vorläufigen Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung einiger Produkte deuten interessante Wirksamkeit an, besonders vom Standpunkt der erwarteten neurotrophen und psychotropen Eigenschaften aus.

* Herrn Professor Dr. *Hermann Bretschneider* zum 60. Geburtstag gewidmet,

¹ 4. Mitt.: *J. O. Jílek, K. Pelz, D. Pavlíčková und M. Protiva*, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. **30**, im Druck (1965).

In the effort to find new neurotropic and psychotropic substances a systematic chemical study was undertaken in the groups of the 10-substituted derivatives of 10,11-dihydrodibenzo[a,d]-cycloheptene (I) and 10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepine (II). In the first case the ketone XIV was transformed by usual methods into the basic ether XVI, to the amines and derivatives XVIII—XXII, and to the *Mannich* base XXVI. The *Beckmann* rearrangement of the oxime XVII opened the way to derivatives of a new system — 5,6,7,12-tetrahydrodibenz[b,e]azocine (compounds XXVIII, XXX and XXXI). In the second case (derivatives of II) the syntheses started from the ketone XXXVIII and two series of amines were prepared: with the amino group in the side chain (XXXIX, XL, XLII, LV, LVI) and with the amino group attached directly to the skeleton (XLIV—LIII). In addition to the amines several neutral compounds in either group were synthesized (intermediates and by-products), the structure of which was elucidated mainly by means of the spectra. Preliminary results of the pharmacological testing show a rather important degree of activity of some substances, especially in the line of the expected neurotropic and psychotropic properties.

Nach einer ungeheuren Entfaltung der Chemie von tricyclischen, linear kondensierten Systemen, die wir als „Phenothiazin und Analoga“ bezeichnen können², und deren Aminoalkyl-Derivate polyvalente neurotrope, besonders zentral dämpfende Wirksamkeit aufwiesen, kam es in den letzten Jahren auch in der Gruppe der linear kondensierten Systeme mit siebengliedrigem Mittelring zu einer stürmischen Entwicklung. Zum Unterschied von ähnlichen Derivaten der 6-6-6-Systeme sind die Aminoalkyl-Derivate der 6-7-6-Systeme meistens nur schwach zentral dämpfend wirksam. Ihre Bedeutung wurde jedoch durch die Entdeckung einer neuen pharmakodynamischen Eigenschaft gesichert: der thymoleptischen Wirksamkeit, die ihre praktische Verwendbarkeit in der Therapie von schweren psychischen Depressionen bedingt³. Seit der Entdeckung des Imipramins⁴, d. h. des 5-(3-Dimethylaminopropyl)-10,11-dihydrodibenz[b, f]azepins, wurden in diesem Zusammenhang außer dem carbocyclischen Dibenzo[a, d]cyclohepten bisher 14 heterocyclische Ringsysteme untersucht³.

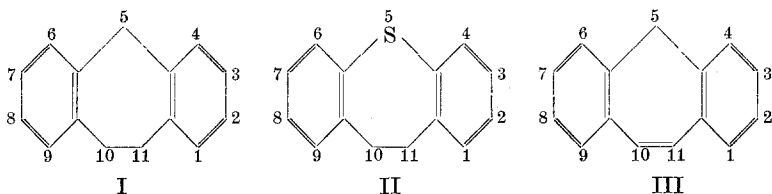
Die vorliegende Arbeit stellt einen weiteren Beitrag unserer Arbeitsgruppe zur eben erwähnten Problematik dar und betrifft die Chemie von Derivaten der Ringsysteme I und II. In erster Reihe werden die bisher nicht bearbeiteten 10-substituierten Derivate des 10,11-Dihydrobenzo[a, d]cycloheptens (I) behandelt und weiter wurden unsere Versuche in der

² E. Schenker und A. Herbst, Fortschr. Arzneimittelforsch. **5**, 269 (1963).

³ E. Jucker, Chimia [Aarau] **15**, 267 (1961); Angew. Chem. **75**, 524 (1963).

⁴ W. Schindler und F. Häfliger, Helv. Chim. Acta **37**, 472 (1954).

Gruppe des fast unbekanntenen 10,11-Dihydrodibenzo[b,f]thiepins (II) beschrieben.



A. 10-Substituierte Derivate des 10,11-Dihydrodibenzo[a,d]-cycloheptens

Nach den ersten Mitteilungen unserer Arbeitsgruppe^{5, 6}, die sich mit den antihistamin- und antidepressiv-wirksamen 5-(Dialkylaminoalkoxy)-, 5-(3-Dialkylaminopropyliden)- und 5-(3-Dialkylaminopropyl)-derivaten des Dibenzo[a,d]cycloheptens (III) und seines 10,11-Dihydroderivates (I) befaßten, folgte eine große Reihe von Publikationen und Patenten von verschiedenen Seiten, die wegen der großen Zahl an dieser Stelle nicht einmal zitiert werden können und die eine systematische Exploitation der strukturellen, sowie der synthetischen Möglichkeiten auf diesem Gebiet bedeuteten. Alle diese Arbeiten betrafen jedoch nur die 5-substituierten Derivate. Die Substitutionen in der Äthanbrücke der Grundsubstanz I wurden bisher gänzlich unterlassen und so kommen wir nun wenigstens mit einer partiellen Ausfüllung dieser Lücke.

Wie in der Reihe der 5-substituierten Derivate stellt auch in der Gruppe der 10-substituierten Verbindungen das entsprechende Keton die zweckmäßigste Ausgangssubstanz vor, d. h. das 10,11-Dihydrodibenzo[a,d]cyclohepten-10-on (XIV), dessen Herstellung aus der Diphenylmethan-o-carbonsäure (IV)⁷ auf zwei Wegen beschrieben wurde. *Rigaudy* und *Nédélec*⁸ realisierten die Homologisierung zur Diphenylmethan-o-essigsäure (XI) über das entsprechende Diazoketon und führten den Ringschluß in Form des Säurechlorids unter Anwendung der *Friedel—Crafts*schen Methode ($AlCl_3$) durch. *Leonard* und Mitarb.⁹ beschrieben die Homologisierung auf dem Wege über das Hydroxymethylderivat VI, Brommethylderivat VII und Cyanmethylderivat IX; sie cyclisierten die freie Säure XI mittels Polyphosphorsäure. Wir versuchten beide Wege und fanden für die Herstellung größerer Mengen

⁵ *V. Mychajlyszyn* und *M. Protiva*, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. **24**, 3955 (1959).

⁶ *M. Protiva*, *V. Hněvsová-Seidlová*, *Z. J. Vejdělek*, *I. Jirkovský*, *Z. Votava* und *J. Metyšová*, J. Med. Pharm. Chem. **4**, 411 (1961).

⁷ *E. de B. Barnett*, *J. W. Cook* und *I. G. Nixon*, J. Chem. Soc. [London] **1927**, 504.

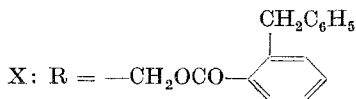
⁸ *J. Rigaudy* und *L. Nédélec*, Compt. rend. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **236**, 1287 (1953); Bull. soc. chim. France **1959**, 638.

⁹ *N. J. Leonard*, *A. J. Kresge* und *M. Oki*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5078 (1955).

des Ketons XIV die Methode der amerikanischen Autoren⁹ vorteilhafter (unter Anwendung von Modifikationen, die im exper. Teil beschrieben werden). Wir gingen also von der *o*-Benzoylbenzoesäure¹⁰ aus, zu deren Überführung in die Säure IV die Reduktion mit Zink in Ammoniaklösung^{7,8} am vorteilhaftesten ist. Die Darstellung des *o*-Hydroxymethyl-diphenylmethans (VI) wurde durch die Reduktion des entsprechenden Methylesters mit LiAlH_4 beschrieben⁹. Wir verwendeten zu diesem Zweck zuerst den Äthylester V und weiter — fast mit derselben Ausbeute — auch die freie Säure IV. Ein Versuch zu einer ähnlichen Reduktion der *o*-Benzoylbenzoesäure mit gleichzeitiger Hydrogenolyse der Ketogruppe führt dagegen nicht zum gewünschten Ziel und man gewinnt nur das *o*-Hydroxymethylbenzhydrol (XIII). Bei der Umsetzung des *o*-Brommethylderivats VII mit KCN in sied. 95proz. Äthanol, so wie sie für die Herstellung des Nitrils IX beschrieben wurde⁹, isolierten wir als das einzige Produkt eine stickstofffreie Substanz, die wir als *o*-Äthoxymethyl-diphenylmethan (VIII) identifizierten; unter diesen Bedingungen verläuft also die Alkohololyse wesentlich schneller als die Reaktion mit dem Cyanid. Dies wurde durch Anwendung von Aceton als Lösungsmittel vermieden und das reine Nitril IX in einer Ausb. von 87% gewonnen. Aus dem Destillationsrückstand nach einem größeren Ansatz des Nitrils IX (herge-



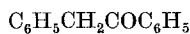
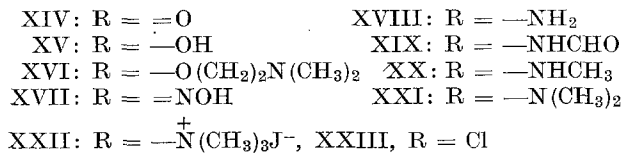
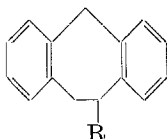
IV: R = —COOH

V: R = —COOC₂H₅VI: R = —CH₂OHVII: R = —CH₂BrVIII: R = —CH₂OC₂H₅IX: R = —CH₂CNXI: R = —CH₂COOHXII: R = —CH₂CO(CH₂)₃N(CH₃)₂

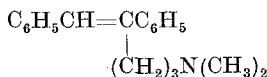
stellt über nicht destillierte Zwischenprodukte VI und VII) wurde eine kristalline Verbindung isoliert, die der Analyse und den Spektren nach den Ester X vorstellt. Ihre Entstehung muß durch unvollkommene Reduktion der Säure IV erklärt werden, die dann in der Phase der Umsetzung mit KCN durch die Einwirkung des Bromids VII esterifiziert wird. Einen verlässlichen Beweis der Struktur dieser Substanz (X) brachte ihre Reduktion mit LiAlH_4 , die in theoret. Ausb. (2 Moleküle) den Alkohol VI liefert. Die Schlußphasen der Synthese des Ketons XIV wurden grundsätzlich nach Leonard⁹ durchgeführt. Die stufenweise Herabsetzung der Menge von Polyphosphorsäure beim Ringschluß führt zuerst zu schlechteren Ausbeuten, schließlich verläuft die Cyclisierung überhaupt nicht mehr.

¹⁰ J. Delesowna, *Preparatyka organiczna*, Warszawa 1954, S. 374.

In der Reihe der 5-substituierten Derivate der Substanz I ist die Umsetzung des Ketons mit 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid⁶ die üblichste Methode zur Einführung einer Aminoalkylkette. In unserem Fall — wegen der starken Enolisierung des Ketons XIV — versagt dieses Verfahren: der normale Verlauf der *Grignard*-Reaktion ist unmöglich gemacht und nach der Zersetzung des Reaktionsgemisches wird das Ausgangsketon XIV in fast quantitativer Ausbeute zurückgewonnen. Zum Vergleich wurde die analoge Reaktion mit Desoxybenzoin (XXIV)¹¹ ausgeführt und das Rohprodukt (bestehend hauptsächlich aus dem Ausgangsketon) unmittelbar der Dehydratisierung mit siedender verd. Schwefelsäure unterzogen. In einer Ausbeute von weniger als 10% konnte ein basisches Produkt isoliert werden, das als Pikrat analysiert wurde. Es ist offensichtlich das erwartete 1,2-Diphenyl-5-dimethylaminopenten (XXV), dessen Herstellung auf einem anderen Weg in der Literatur bereits beschrieben worden ist¹². Die Verhältnisse bei Desoxybenzoin sind also sehr ähnlich wie beim Keton XIV. Durch Enolisierung wird auch das Mißlingen unseres Versuches um die Alkylierung des Ketons XIV in die 11-Stellung mit 3-Dimethylaminopropylchlorid bei Gegenwart von Natriumamid erklärt. Die Umsetzung der Diphenylmethan-o-essigsäure (XI) mit 3-Dimethylaminopropylmagnesiumchlorid¹³ lieferte in niedriger Ausbeute das Aminoketon XII.



XXIV



XXV

Die Reduktion des Ketons XIV mit NaBH₄ ergibt in hoher Ausbeute das 10,11-Dihydrodibenzo[a,d]cyclohepten-10-ol (XV). Die Substanz existiert wahrscheinlich in zwei dimorphen Modifikationen: erstmals

¹¹ C. F. H. Allen und W. E. Barker, Org. Synth., Coll. Vol. 2, 156 (1946).

¹² W. G. Stoll, Ch. Frey und Ch. J. Morel, Helv. Chim. Acta 33, 1208 (1950).

¹³ A. Marxer, Helv. Chim. Acta 24, 215 E (1941).

erhielten wir sie als Kristalle mit konstantem Schmp. 63—64°, was sehr nahe der Angabe von *Villani* und Mitarb.¹⁴ für ihr Produkt der katalytischen Hydrierung vom Keton XIV an *Raney-Nickel* (64—66°) ist; bei einem anderen Versuch und bei Wechsel des Lösungsmittels erhielten wir analytisch dieselbe, jedoch um 10° höher schmelzende Substanz (74—76°). Die Umsetzung des Alkohols XV mit NaNH_2 und 2-Dimethylamino-äthylchlorid¹⁵ lieferte den entsprechenden basischen Äther XVI. Bei der Einwirkung von Chlorwasserstoff oder Thionylchlorid auf den Alkohol XV entsteht offensichtlich das gewünschte 10-Chlor-10,11-dihydrodibenzo-[a,d]cyclohepten (XXIII), das jedoch äußerst instabil ist und bereits beim Kristallisieren aus Petroläther HCl abspaltet, wobei das 5H-Dibenzo-[a,d]cyclohepten (III)¹⁴ resultiert.

Das Oxim des 10,11-Dihydrodibenzo[a,d]cyclohepten-10-ons (XVII)^{8, 9} liefert bei der Reduktion mit Natrium und Äthanol in hoher Ausbeute das primäre Amin XVIII. Beim Erwärmen dieser Verbindung mit rohem Ameisensäureäthylester entsteht ein kristallines Produkt, das der Analyse und dem Spektrum nach das Formiat desamins XVIII vorstellt. Bei der Umsetzung desamins XVIII mit reinem Äthylformiat im Autoklaven bei 120° entsteht dagegen das gewünschte Formamidoderivat XIX. Dieselbe Verbindung resultiert direkt auch aus dem Keton XIV bei der Anwendung der *Leuckart-Reaktion*, d. h. beim Erwärmen mit Formamid und Ameisensäure. Durch Reduktion des Amids XIX mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran gewannen wir das 10-Methylamino-10,11-dihydrodibenzo[a,d]cyclohepten (XX). Die Methylierung des primären Amins XVIII mit Formaldehyd und Ameisensäure ergab das 10-Dimethylamino-10,11-dihydrodibenzo[a,d]cyclohepten (XXI), das auch in das Methojodid (XXII) übergeführt wurde. Beim Versuch, das tertiäre Amin XXI durch Einwirkung von Äthylchlorformiat¹⁶ partiell zu entmethyliren, kommt es zur Eliminierung der ganzen Aminogruppe unter Entstehung des Kohlenwasserstoffs III.

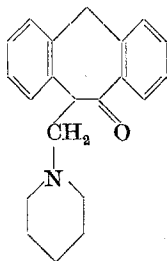
Die *Mannich-Reaktion* des Ketons XIV mit wässrigem Formaldehyd und Piperidin in Äthanol liefert in der Kälte in guter Ausbeute die *Mannich-Base* XXVI. Bei Siedetemperatur des Gemisches entsteht dagegen als Hauptprodukt eine neutrale hochschmelzende Substanz, die analytisch der Zusammensetzung $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{O}_2$ entspricht und für die auf Grund des Spektrums die Struktur XXVII vorgeschlagen wird. Die *Mannich-Base* XXVI ist ziemlich unbeständig und spaltet bei Versuchen zur Herstellung

¹⁴ *F. J. Villani, C. A. Ellis, C. Teichman und C. Bigos*, J. Med. Pharm. Chem. **5**, 373 (1962).

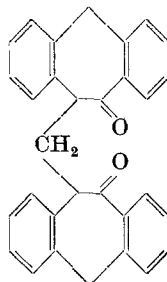
¹⁵ *L. A. R. Hall, V. C. Stephens und J. H. Burckhalter*, Org. Synth. **31**, 37 (1951).

¹⁶ *M. Protiva, M. Rajšner, E. Adlerová, V. Seidlová und Z. J. Vejdělek*, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. **29**, 2161 (1964).

von Salzen (Hydrochlorid, Pikrat) sehr leicht Piperidin ab, so daß als Produkte Piperidin-Salze entstehen; als Nebenprodukt wird wieder die Substanz XXVII erhalten.

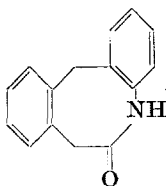


XXVI

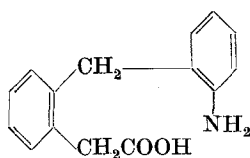


XXVII

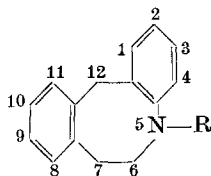
Die *Beckmann*-Umlagerung des Oxims XVII durch Einwirkung von PCl_5 in Äther führt in mäßiger Ausbeute zu einem Produkt von Amid-Charakter, für das neben der Struktur XXVIII auch die Struktur des isomeren 5,6,7,12-Tetrahydrodibenz[c,f]azocin-Derivats in Frage kommt. Der Beweis der Richtigkeit der Formel XXVIII wurde auf chemischem Wege erbracht: alkalische Hydrolyse ergibt die Aminosäure $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, die eine diazotierbare Aminogruppe enthält. Die Diazoniumsalzlösung wurde mit β -Naphthol gekuppelt, wobei der entsprechende purpurrote Farbstoff in kristalliner Form entstand und rein isoliert wurde. Der Aminosäure kommt also die Struktur der *o'*-Aminodiphenylmethan-*o*-essigsäure (XXIX) zu. Auf diese Weise wurde also der Weg zu Abkömmlingen eines neuen heterocyclischen Systems, des 5,6,7,12-Tetrahydrodibenz[b,e]azocins, geöffnet. Bei der Reduktion des Lactams XXVIII mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran entsteht in guter Ausbeute die Grundsubstanz XXX. Das Studium von Spektren dieser Verbindung bestätigte den „Anilin-Charakter“ ihrer Aminogruppe (die Abhängigkeit der Lage des Absorptionsmaximum im UV-Gebiet vom pH), was einen weiteren Beweis der Richtigkeit der Lactam-Formel XXVIII darstellt. Durch Alkylieren des Amins XXX mit 3-Dimethylaminopropylchlorid in Gegenwart von NaNH_2 wurde das Diamin XXXI gewonnen.



XXVIII



XXIX



XXX: R = —H
 XXXI: R = — $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$

B. 10-Substituierte Derivate des 10,11-Dihydrodibenzo[b,f]-thiepins

Wie bereits erwähnt wurde, kann man die Derivate des gesättigten Skeletts II als fast unbekannt bezeichnen. Wir fanden in der Literatur nur eine einzige Verbindung dieser Art, und zwar das 2-Nitro-8-methyl-10-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin, das von *Loudon* und Mitarb.¹⁷ beim Ringschluß der 2-(p-Tolylmercapto)-5-nitro-phenylessigsäure mittels Polyphosphorsäure im Rahmen einer rein chemischen Studie dargestellt worden war. Aus theoretischen Gründen erweckte ein größeres Interesse das aromatische Dibenzo[b,f]thiepin (LIV)^{18, 19}, für das, sowie für seine Derivate^{20, 21}, sich die *Wagner—Meerwein*-Umlagerung von 9-Hydroxymethylthioxanthen und Derivaten durch Einwirkung von dehydratisierenden Mitteln als präparative Methode bewährte. Dieser synthetische Weg wurde auch in der einzigen Arbeit²¹ verwendet, die sich mit Derivaten des Dibenzo[b,f]thiepins als pharmakodynamisch aktiven Substanzen beschäftigt: es sind die 10-(Dialkylaminoalkyl)dibenzo[b,f]thiepine, für welche zentral stimulierende, antihistaminische und spasmolytische Wirksamkeit angegeben wird.

Ähnlicherweise wie in der vorangehenden Reihe hielten wir auch in dieser Gruppe für das beste Schlüssel-Zwischenprodukt das entsprechende Keton, d. h. das 10,11-Dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-on (XXXVIII), das —soweit uns bekannt — in der Literatur bisher nicht beschrieben wurde. Für seine Synthese verwendeten wir ein ähnliches Verfahren wie bei der Herstellung des Ketons XIV. Aus Diphenylsulfid-o-carbonsäure (XXXII)²² oder ihrem Äthylester (XXXIII)²³ (für beide Verbindungen werden verbesserte Herstellungsvorschriften angegeben) gewannen wir durch Reduktion mit LiAlH_4 o-Hydroxymethyldiphenylsulfid (XXXIV), das durch Einwirkung von SOCl_2 und Pyridin das o-Chlormethylderivat XXXV lieferte. Bei der Umsetzung mit NaCN in wäßrigem Methanol resultierte das Nitril XXXVI, das bei der saueren Hydrolyse die Diphenylsulfid-o-essigsäure (XXXVII) ergab. Der Ringschluß mittels Polyphosphorsäure führte uns zum gewünschten Keton XXXVIII.

Auch das Keton XXXVIII ist offensichtlich weitgehend enolisiert. Aus seiner Umsetzung mit 3-Dimethylaminopropylmagnesiumchlorid⁶

¹⁷ *J. D. Loudon, A. D. B. Sloan* und *L. A. Summers*, *J. Chem. Soc. [London]* **1957**, 3814.

¹⁸ *E. D. Bergmann* und *M. Rabinovitz*, *J. Org. Chem.* **25**, 828 (1960).

¹⁹ *H. W. Whitlock*, *Tetrahedron Letters [London]* **1961**, 593.

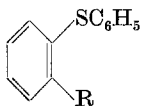
²⁰ *E. D. Bergmann* und *M. Rabinovitz*, *Israel J. Chem.* **1**, 125 (1963); *Chem. Abstr.* **60**, 7997 h (1964).

²¹ *C. L. Zirkle* (Smith Kline & French Laboratories), *U. S. Pat.* 3 100 207; *Chem. Abstr.* **60**, 1719 h (1964).

²² *J. Goldberg*, *Ber. dt. chem. Ges.* **37**, 4526 (1904).

²³ *A. Mustafa* und *O. H. Hishmat*, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4647 (1953).

konnte jedoch in ungef. 3% Ausbeute das 10-(3-Dimethylaminopropyl)-10,11-dihydrobenzo[b,f]thiepin-10-ol (XXXIX) isoliert werden. Durch Wasserabspaltung bei der Einwirkung von Acetylchlorid in siedendem



XXXII: R = —COOH
 XXXIII: R = —COOC₂H₅
 XXXIV: R = —CH₂OH

XXXV: R = —CH₂Cl
 XXXVI: R = —CH₂CN
 XXXVII: R = —CH₂COOH

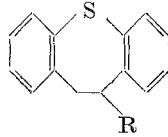
CHCl₃ entstand ein olefinisches Amin, dem den Spektren zufolge wahrscheinlich die Struktur XL zukommt, d. h. mit exocyclischer Doppelbindung. Die Reduktion des Ketons XXXVIII mit NaBH₄ liefert den sekundären Alkohol XLI, der, analog wie in der vorangehenden Reihe, in den 2-Dimethylaminoäthyläther (XLII) übergeführt wurde. Durch Dehydratisierung des Alkohols XLI (durch Erwärmen mit p-Toluolsulfonsäure auf 150°) gelangten wir auf neuem Weg zum bekannten Dibenzo[b,f]thiepin (LIV)^{18, 19}, das als Modells substanz für den Vergleich von Spektren mit denen des olefinischenamins XL verwendet wurde; der Vergleich zeigte eindeutig einen verschiedenen Grad der Konjugation von Doppelbindungen in den beiden Substanzen.

Das Keton XXXVIII konnte durch die *Leuckart*-Reaktion in das primäre Amin XLV übergeführt werden; das primär anfallende Formamido-derivat XLIV wurde durch Säure hydrolysiert. Die Versuche zur Reduktion des Oxims XLIII mit Natrium und Äthanol oder mit LiAlH₄ führten zu keinen verwendbaren Ergebnissen. Die Reduktion gelang jedoch mit Zink in siedender Essigsäure, wobei direkt das Acetamidoderivat XLVI entstand. Seine Identität wurde durch Vergleich mit dem Acetylierungsprodukt desamins XLV bewiesen. Die Hydridreduktion des Formamido-derivats XLIV lieferte das sekundäre Amin XLVII. Versuche zur *Beckmann*-Umlagerung des Oxims XLIII führten nur zu uneinheitlichen Produkten.

Die Umsetzung von 10,11-Dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-ol (XLI) mit SOCl₂ ergab das 10-Chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin (XLVIII), das sich als ein vorteilhaftes Zwischenprodukt der Herstellung weiterer Amine erwies: die Reaktionen mit Dimethylamin, Piperidin, N-Methylpiperazin, 4-Phenyl-4-carbäthoxypiperidin²⁴ und 2-Diäthylaminoäthylamin führten zu den Aminen XLIX—LIII, die durchwegs durch kristallisierte Salze charakterisiert wurden. Beim Versuch zur Einführung der 3-Dimethylaminopropyl-Kette in die Stellung 10 durch Umsetzung des

²⁴ O. Eisleb, Ber. dt. chem. Ges. 74, 1433 (1941).

Chlorids XLVIII mit 3-Dimethylaminopropyl-magnesiumchlorid⁶ wurde als einziges Produkt eine hochschmelzende stickstofffreie Substanz isoliert,



XXXVIII: R = =O

XXXIX: R = $\begin{cases} \text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{cases}$

XL: R = =CHCH₂CH₂N(CH₃)₂

XLI: R = -OH

XLII: R = -OCH₂CH₂N(CH₃)₂

XLIII: R = =NOH

XLIV: R = -NHCHO

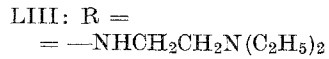
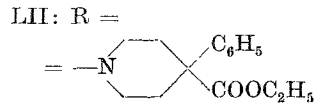
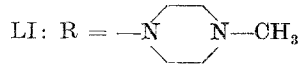
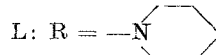
XLV: R = -NH₂

XLVI: R = -NHCOCH₃

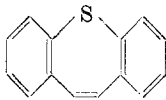
XLVII: R = -NHCH₃

XLVIII: R = -Cl

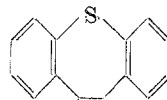
XLIX: R = -N(CH₃)₂



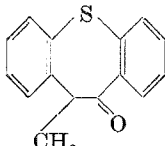
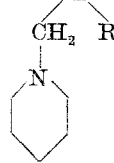
die wir auf Grund der Analyse für das Di(10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-yl) (LVIII) halten (das Spektrum steht nicht im Widerspruch zu dieser Annahme).



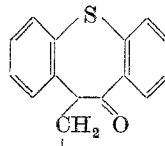
LIV



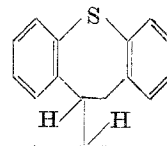
LV: R = =O
LVI: R = -OH



LVII



LVII-A



LVIII

Die *Mannich*-Reaktion mit dem Keton XXXVIII verläuft ähnlich wie in der vorangehenden Reihe. Bei der Einwirkung von Piperidin-Hydrochlorid und Paraformaldehyd in siedendem Äthanol entsteht in kaum 30% Ausbeute die *Mannich*-Base LV, wobei auch in diesem Fall das Hauptprodukt eine hochschmelzende stickstofffreie Substanz bildet, deren Analyse im Einklang mit der verdoppelten Struktur LVII ist. Die Anwesenheit von Absorptionsbanden im IR-Bereich bei 1116 und 1634 cm^{-1} entspricht jedoch eher der isomeren Struktur LVII-A. Reduktion der *Mannich*-Base LV mit NaBH_4 lieferte den Aminoalkohol LVI. Die Reduktion des Ketons XXXVIII unter Anwendung der modifizierten *Wolff-Kishner*-Methode führt zu bisher unbekannter Grundsubstanz, d. h. zu dem 10,11-Dihydrodibenzo[b,f]thiepin (II).

Aus den beschriebenen Substanzen wurden zur pharmakologischen Prüfung, die einerseits in der Pharmakologischen Abteilung unseres Instituts (Herr MUDr. J. Metyš, Fr. PhMr. J. Metyšová), andererseits in der Zweigstelle unseres Instituts in Rosice n/L. (Herr MUDr. F. Hradil) stattfindet, die löslichen Salze der Amine XVI, XVIII, XX, XXI, XXXI, XL, XLII, XLV, XLVII, XLIX—LIII, und das quartäre Salz XXII gewählt. Die Prüfung ist noch nicht abgeschlossen, daher können nur einige vorläufige Resultate mitgeteilt werden. Vor allem kann man feststellen, daß im Einklang mit der Voraussetzung ein deutlicher Unterschied im pharmakodynamischen Charakter der Amine existiert, bei denen die Aminogruppe direkt am Skelett haftet und weiter solcher, deren Aminogruppe in der Seitenkette liegt. Die letztgenannten Substanzen haben meistens ausgeprägte neurotrope und psychotrope Wirksamkeit. So haben z. B. die Äther XVI und XLII eine intensive und langandauernde zentral dämpfende Wirksamkeit bei Mäusen (Test mit dem rotierenden Stab, Beeinflussung der Thio-pental-Narkose, Körpertemperatur-Beeinflussung), sind histaminolytisch hoch wirksam in den „in vivo“ Testen und haben auch eine statistisch bedeutende Antiserotonin-Wirksamkeit (Ödem der Rattenpfote)²⁵. Interessant scheint auch das Diamin LI zu sein, das eine zentral dämpfende Wirksamkeit besitzt; eine ausführlichere Prüfung der Substanz ist im Gange. Eine bedeutende Anti-reserpin-Wirksamkeit wurde vorläufig beim Diamin XXXI gefunden. Die Verbindungen, bei denen die Aminogruppe direkt an das Skelett gebunden ist, haben im allgemeinen nur schwächere, zentral dämpfende Wirksamkeit (XVIII, XLVII, XLIX, LIII) und in einigen Fällen auch deutliche Antihistamin-Wirksamkeit (XX—XXII, XLIX, L, LIII). Die meisten Substanzen sind lokalanästhetisch wirksam. Eine ausführliche pharmakologische Arbeit wird später an anderer Stelle publiziert werden.

²⁵ J. Metyšová, J. Metyš und Z. Votava, *Arzneimittel-Forsch.* **13**, 1039 (1963).

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden durchweg am *Kojler*-Block bestimmt. Die Analysenproben wurden 8 Stdn. bei 0,2 mm und einer dem Schmp. der Substanz entsprechenden Temperatur (20—100°) getrocknet.

Diphenylmethan-o-carbonsäure-äthylester (V)

Die am Rückflußkühler siedende Lösung von 20,0 g Diphenylmethan-o-carbonsäure (IV, Schmp. 118°)⁷ in 250 ml absol. Äthanol wurde 6 Stdn. mit wasserfr. HCl gesättigt und die erhaltene Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit Eiswasser verdünnt, das Produkt mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Wasser und 5proz. NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und destilliert; 17,6 g (87%), Sdp.₁₄ 175—177°.

C₁₆H₁₆O₂ (240,3). Ber. C 79,97, H 6,71. Gef. C 80,32, H 6,86.

o-Hydroxymethyl-diphenylmethan (VI)

A. Aus freier Säure IV: Die gerührte Suspension von 12 g LiAlH₄ in 300 ml absol. Äther wurde innerhalb 75 Min. mit einer Lösung von 63 g Diphenylmethan-o-carbonsäure (IV)⁷ in 600 ml Äther tropfenweise versetzt und das erhaltene Gemisch noch 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde das Gemisch durch Zutropfen von 30 ml Wasser und 300 ml verd. HCl (1:3) zersetzt, die äther. Lösung wurde abgetrennt, getrocknet und destilliert; 51,5 g, Sdp.₂ 128—130°, Schmp. 40—41° (Benzol—Petroläther); Literatur⁹ gibt für das Produkt der Reduktion des Methylesters den Sdp._{0,1} 114°.

C₁₄H₁₄O₄ (198,2). Ber. C 84,81, H 7,12. Gef. C 84,51, H 7,10.

B. Aus dem Äthylester V: Die Reduktion von 17,0 g Substanz V mit 2,0 g LiAlH₄ in 250 ml absol. Äther gab ähnlich wie in vorangehendem Fall 13,0 g (93%) des gewünschten Produktes mit Sdp._{2,2} 134°.

C. Aus dem Ester X: Der Ester X (10,5 g) wurde in üblicher Weise mit 0,75 g LiAlH₄ in 150 ml sied. Äther 3 Stdn. reduziert. Ausb. 10,6 g (d. i. die ber. Menge), Sdp._{ca.2} 138—142°.

C₁₄H₁₄O₄ (198,2). Ber. C 84,81, H 7,12. Gef. C 84,54, H 7,50.

o-Hydroxymethylbenzhydrol (XIII)

Zu einer Suspension von 3,25 g LiAlH₄ in 150 ml absol. Äther wurde unter Rühren innerhalb 45 Min. eine Lösung von 10,0 g o-Benzoylbenzoesäure¹⁰ in Äther zugetropft. Das Gemisch wurde 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht und nach Abkühlen mit 10 ml Wasser und 100 ml 10proz. HCl zersetzt. Die Äther-Lösung wurde getrocknet und destilliert; 7,0 g, Sdp._{2,3} 190—194°, Schmp. 72—73° (Benzol—Petroläther). IR-Spektrum (Nujol): 3190, 1602, 1494, 1047, 1009, 766, 744, 700 cm⁻¹.

C₁₄H₁₄O₂ (214,2). Ber. C 78,48, H 6,59. Gef. C 78,55, H 6,61.

o-Äthoxymethyldiphenylmethan (VIII)

Das Gemisch aus 15,0 g o-Brommethyldiphenylmethan (VII, Schmp. 43°)⁹, 4,6 g KCN und 90 ml 95proz. Äthanol wurde 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen mit 500 ml Wasser verdünnt. Das Produkt wurde mit Äther extrahiert; nach der üblichen Aufarbeitung des Extrakts wurden

10,0 g Substanz mit Sdp.₁₆ 170° erhalten. Das IR-Spektrum beweist die Anwesenheit der Äther-Bindung: 1122, 1093, 751, 732, 698 cm⁻¹.

C₁₆H₁₈O (226,3). Ber. C 84,91, H 8,02. Gef. C 84,73, H 8,09.

o-Cyanmethyldiphenylmethan (IX)

Die Lösung von 80 g *o*-Brommethyldiphenylmethan (VII)⁹ in 500 ml Aceton wurde mit 24 g KCN in 40 ml Wasser versetzt und das Gemisch 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, das Filtrat teilweise eingedampft und der Rückstand mit Wasser verdünnt. Das ausgeschiedene Öl wurde mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Na₂SO₄ getrocknet und destilliert; 55 g (87%), Sdp.₁₄ 195—197°.

C₁₅H₁₃N (207,3). Ber. C 86,92, H 6,32, N 6,76.
Gef. C 86,44, H 6,48, N 6,93.

Diphenylmethan-o-carbonsäure-o-benzylbenzylester (X)

Bei einem größeren Ansatz zur Herstellung des Nitrils IX, wobei die Zwischenprodukte VI und VII nicht destilliert wurden, wurden ca. 10% (berechnet auf das Gewicht des gewünschten Produktes) eines kristallinen Destillationsrückstands gewonnen, der zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert wurde, Schmp. 64—65°. IR-Spektrum (Nujol) deutet die Anwesenheit des Fragmentes Ar—COO—Alkyl an: 1723, 1600, 1576, 1495, 1255, 1138, 1078, 737, 708, 698 cm⁻¹. Das UV-Spektrum stimmt damit überein: λ_{max} 270 mμ, Schulter bei 232 mμ (Äthanol).

C₂₈H₂₄O₂ (392,5). Ber. C 85,68, H 6,16. Gef. C 85,80, H 6,16.

1-(o-Benzylphenyl)-5-dimethylaminopentan-2-on (XII)

Durch Umsetzung von 5,8 g Magnesium mit 29,7 g 3-Dimethylaminopropylchlorid¹³ in 80 ml Tetrahydrofuran (*THF*) wurde unter Zusatz von 0,5 ml Äthylbromid durch 2stdg. Kochen unter Rückfluß die *Grignard*-Lösung¹⁶ bereitet. Die Lösung wurde langsam mit 17 g *Diphenylmethan-o*-essigsäure (XI, Schmp. 93—94°)⁹ versetzt und das Gemisch 9 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit NH₄Cl-Lösung zersetzt, mit Äther extrahiert, der Extrakt eingedampft und aus dem Rückstand der basische Anteil in 15proz. HCl übergeführt. Nach dem Alkalisieren der sauren Lösung wurde erneut mit Äther extrahiert, der Extrakt mit wasserfr. K₂CO₃ getrocknet und destilliert; 3,3 g, Sdp.₃ 170°. IR-Spektrum beweist die Anwesenheit einer Ketogruppe in aliphatischer Kette: 1712, 1602, 1495, 1453, 1368, 1268, 1157, 1099, 1072, 1041, 745, 699 cm⁻¹.

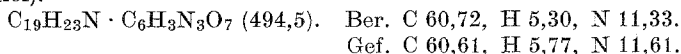
C₂₀H₂₅NO (295,4). Ber. C 81,31, H 8,53, N 5,42.
Gef. C 81,26, H 8,78, N 5,53.

1,2-Diphenyl-5-dimethylaminopenten (XXV)

Aus 3,8 g Magnesium, 22 g 3-Dimethylaminopropylchlorid¹³, einer geringen Menge Jod und einigen Tropfen Äthylbromid in 100 ml absol. *THF* wurde die Lösung von 3-Dimethylaminopropylmagnesiumchlorid¹⁶ bereitet, die Lösung wurde noch 1 Stde. unter Rückfluß gekocht und unter ständigem Kochen und Rühren mit 24 g Desoxybenzoin (XXIV, Sdp.₁₅ 172—178°, Schmp. 49—51°)¹¹ in 60 ml *THF* versetzt. Das Gemisch wurde weitere 5 Stdn. gekocht, nach Abkühlen mit 10proz. NH₄Cl-Lösung zersetzt und mit Äther extrahiert. Der Extrakt lieferte beim Verdampfen 18 g eines vorwiegend kristallinen Rückstandes. Nach Zugabe von 29 g H₂SO₄ in 140 ml Wasser

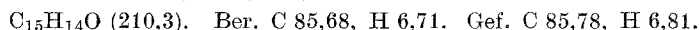
wurde das Gemisch 1 Stde. am Rückfluß gekocht, der neutrale Anteil nach Abkühlen mit Äther extrahiert (die Aufarbeitung des Extrakts durch Eindampfen ergab 15 g Desoxybenzoin, Schmp. 47—51°), die saure Lösung alkalisch gemacht und auch der basische Anteil mit Äther extrahiert. Trocknen und Destillation des Extrakts ergab 2,4 g Produkt, Sdp.₂₀ 190—200°. Literatur¹² gibt für das auf anderem Wege gewonnene Produkt den Sdp._{0,1} 139° an.

Unser Produkt gab in üblicher Weise das *Pikrat* vom Schmp. 136—138° (Äthanol).

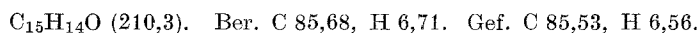


10,11-Dihydrodibenzo[a,d]cyclohepten-10-ol (XV)

Die Lösung von 5,0 g 10,11-Dihydrodibenzo[a,d]cyclohepten-10-on (XIV, Sdp._{0,4} 145—150°, Schmp. 72°)⁹ in 100 ml Äthanol wurde mit 1 ml Wasser versetzt und bei 35° innerhalb 10 Min. 1,0 g NaBH₄ zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stdn. bei 50° gerührt, mit 3 ml Essigsäure und 1 ml Wasser zersetzt, unter vermindertem Druck verdampft und der Rückstand mit 100 ml Wasser verdünnt. Das Produkt wurde mit Äther extrahiert, der Extrakt getrocknet und destilliert: 3,7 g (74%), Sdp.₂ 155—160°; der Schmp. nach drei aneinander folgenden Kristallisationen (Äther—Petroläther) bleibt konstant 63—64°. Literatur¹⁴ gibt für das Produkt der Druckhydrierung des Ketons XIV (an *Raney-Nickel*) den Schmp. 64—66° (Petroläther) an. IR-Spektrum (Nujol): 3260, 1604, 1492, 1040, 1009, 996, 749 cm⁻¹.

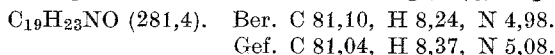


Bei einem anderen, ähnlich ausgeführten Versuch wurde ein Produkt erhalten, das nach einmaliger Kristallisation aus Benzol—Petroläther bei 74—75° schmolz, wobei weitere Kristallisation den Schmp. nicht mehr ändert. Es ist offensichtlich die beständigere Modifikation, denn bei weiteren Versuchen wurde sie wieder erhalten.

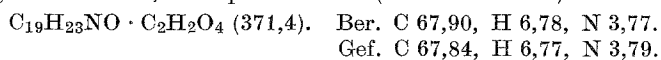


10-(2-Dimethylaminoäthoxy)-10,11-dihydrodibenzo[a,d]cyclohepten (XVI)

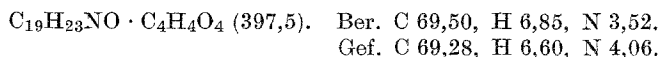
Die Lösung von 10,5 g Alkohol XV in 100 ml absol. Benzol wurde mit 3 g zerriebenem NaNH₂ versetzt und das Gemisch 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Es wurden dann innerhalb 15 Min. 8,0 g 2-Dimethylaminoäthylchlorid¹⁵ in 50 ml Benzol zugetropft und das Gemisch weitere 5 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde vorsichtig mit Wasser zersetzt, die Benzollösung abgetrennt und das basische Produkt mit 10proz. Essigsäure extrahiert. Die wässrige Lösung wurde unmittelbar mit 20proz. NaOH-Lösung alkalisiert und das Produkt mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und destilliert; 10,0 g (71%), Sdp._{0,4} 159—163°.



Neutralisation der äther. Lösung der Base (4,1 g) mit wasserfr. Oxalsäure (1,3 g) gab das *Oxalat*, Schmp. 126—129° (Äthanol—Äther).



Ähnlich wurde auch das *Maleat* gewonnen, Schmp. 133—134° (Äthanol—Äther).



10-Amino-10,11-dihydrodibenzo[a,d]cyclohepten (XVIII)

Die siedende Lösung von 52 g 10,11-Dihydrodibenzo[a,d]cyclohepten-10-on-oxim (XVII, Schmp. 179—182°)^{8,9} in 600 ml absol. Äthanol wurde möglichst rasch mit 58 g Na versetzt und das Gemisch unter Rückfluß bis zum Auflösen des Metall gekocht. Nach Abkühlen wurde mit 1250 ml Eiswasser verdünnt und das Produkt mit Benzol extrahiert.

Beim Schütteln des Extrakts mit verd. HCl (1:1) schied sich das kristalline *Hydrochlorid* aus; 40,0 g (87%), Schmp. 276—278° (Äthanol—Äther). IR-Spektrum (KBr): 2400—2700, 1617, 1577, 1516, 1500, 1450, 1398, 1140, 1093, 772, 755, 719 cm⁻¹.

C₁₅H₁₅N · HCl (245,8). Ber. C 73,31, H 6,56, N 5,70, Cl 14,43.
Gef. C 73,42, H 6,59, N 6,00, Cl 14,64.

Das Hydrochlorid wurde mit warmer NaOH-Lösung zersetzt, die *Base* mit Benzol extrahiert und destilliert; Sdp._{0,5} 144—147°, Schmp. 84° (Äther—Petroläther).

C₁₅H₁₅N (209,3). Ber. C 86,08, H 7,22, N 6,69.
Gef. C 86,45, H 7,21, N 6,47.

Durch kurzes Erwärmen von 3,0 g Base mit 20 ml Äthylformiat (das vor dem Versuch nicht von sauren Anteilen befreit wurde) zum Sieden entstand zuerst eine klare Lösung, die beim Abkühlen und Verdünnen mit Alkohol kristallisierte. Es ist das *Formiat* der Base XVIII; 2,3 g (63%), Schmp. 153—155° (Aceton). Das IR-Spektrum (KBr) bestätigt den Salz-Charakter der Substanz: 2640, 1650 (Schulter), 1588, 1532, 1497, 1447, 1362, 1339, 770, 753, 741 cm⁻¹.

C₁₅H₁₅N · CH₂O₂ (255,3). Ber. C 75,27, H 6,71, N 5,49.
Gef. C 75,05, H 6,87, N 5,51.

10-Formamido-10,11-dihydrodibenzo[a,d]cyclohepten (XIX)

A. Durch Formylieren des Amins XVIII: Das Gemisch von 2,0 g Amin XVIII und 16 ml Äthylformiat (mit Na₂CO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und destilliert) wurde 2 Stdn. im Autoklaven auf 120° erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit Äthanol verdünnt, das Produkt abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert; 1,7 g (74%), Schmp. 145—147°. Das IR-Spektrum (KBr) bestätigt den Amid-Charakter: 3265, 1645, 1542, 1515, 1493, 1461, 1445, 1384, 1295, 1279, 1231, 1217, 1200, 1174, 1163, 1100, 1040, 1025, 989, 959, 786 und 752 cm⁻¹.

C₁₆H₁₅NO (237,3). Ber. C 80,98, H 6,37, N 5,90.
Gef. C 81,30, H 6,50, N 5,92.

B. Durch *Leuckart*-Reaktion aus dem Keton XIV: Das Gemisch von 5,2 g Keton XIV, 14 g Formamid und 2,7 g 98proz. HCOOH wurde 12 Stdn. unter Rückfluß in einem Ölbad von 195° erwärmt. Nach Abkühlen wurde mit 100 ml Wasser verdünnt, das Gemisch wurde filtriert, die Benzollösung abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte nach Vermischen mit Äthanol; 1,5 g (25%), Schmp. 147—148° (Äthanol). Das IR-Spektrum ist mit dem des vorangehenden Produktes identisch.

C₁₆H₁₅NO (237,3). Ber. C 80,98, H 6,37, N 5,90.
Gef. C 80,66, H 6,69, N 5,95.

10-Methylamino-10,11-dihydrodibenzo[a,d]cyclohepten (XX)

Die Suspension von 3,5 g LiAlH_4 in 200 ml absol. *THF* wurde innerhalb von 30 Min. mit einer Lösung von 10,5 g Formamidoderivat XIX in 300 ml *THF* tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen mit 3,5 ml Wasser, 10 ml 20proz. NaOH und weiteren 15 ml Wasser zersetzt. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung eingedampft, der Rückstand zwischen 300 ml 4*n*-HCl und Äther verteilt und aus der sauren Lösung die Base durch Alkalisieren mit 40proz. NaOH freigesetzt. Es wurde mit Äther extrahiert und der Extrakt nach üblicher Aufarbeitung destilliert; 5,6 g (57%), Sdp.-_{0,6} 135—140°.

Durch Einwirken von äther. HCl wurde das *Hydrochlorid* gewonnen, Schmp. 241—243° (Äthanol—Äther).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N} \cdot \text{HCl}$ (259,8). Ber. C 73,98, H 6,98, N 5,39, Cl 13,65.
Gef. C 73,80, H 7,01, N 5,63, Cl 13,60.

10-Dimethylamino-10,11-dihydrodibenzo[a,d]cyclohepten (XXI)

Nach Vermischen von 7,5 g Amin XVIII, 9,8 g 98proz. HCOOH und 8,7 g 36proz. Formaldehyd-Lösung kam es zur lebhaften Reaktion, wonach das Gemisch 8 Stdn. auf 100° erhitzt wurde. Nach Abkühlen wurde mit 65 ml 20proz. HCl versetzt, mit Wasser verdünnt und die Lösung mit Äther gewaschen. Mit 40proz. NaOH wurde die *Base* freigesetzt und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet und destilliert; 7,5 g (88%), Sdp.-₁ 145—152°.

Neutralisation mit Chlorwasserstoff in Äther lieferte das *Hydrochlorid*, Schmp. 204—206° (Äthanol—Äther).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N} \cdot \text{HCl}$ (273,8). Ber. C 74,57, H 7,36, N 5,12, Cl 12,95.
Gef. C 74,55, H 7,44, N 5,38, Cl 12,87.

Die Umsetzung der Base mit Methyljodid in Äther ergab das *Methojodid* XXII, Schmp. 170—171° (Methanol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{JN} \cdot 0,5 \text{CH}_3\text{OH}$ (395,3). Ber. C 56,21, H 6,12, N 3,54, J 32,10.
Gef. C 55,84, H 6,20, N 3,53, J 32,42.

5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten (III)

A. Aus dem Alkohol XV und Chlorwasserstoff: Die Lösung von 3,0 g Alkohol XV in 100 ml absol. Benzol wurde bei Zimmertemp. mit trockenem HCl gesättigt. Nach 1 Stde. wurde die trübe Lösung mit CaCl_2 getrocknet und nach Filtration eingedampft. Es wurden 3,0 g kristallinem Abdampfrückstand mit unscharfem Schmp. (54—58°) gewonnen. Nach einmaliger Kristallisation aus Petroläther, wobei aus der Lösung deutlich HCl entwich, wurde ein Gemisch von zweierlei Kristallen gewonnen, das man teilweise mechanisch auftrennen konnte: Prismen mit Schmp. 133—134° (Kohlenwasserstoff III^{5, 14}) und matte Nadeln vom Schmp. 58—60°. Das niedriger schmelzende Produkt enthielt Chlor, jedoch bedeutend weniger als der Theorie für das gewünschte 10-Chlorderivat (XXIII) entspricht. Weitere Kristallisation hat weitere Abspaltung von HCl zur Folge und es bildet sich eine weitere Menge des *Kohlenwasserstoffs* vom Schmp. 133—134°. IR-Spektrum (KBr): 1491, 1457, 1440, 1427, 1387, 1158, 1099, 1039, 951, 808, 759 und 729 cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}$ (192,2). Ber. C 93,71, H 6,29. Gef. C 93,96, H 6,23.

B. Aus dem Alkohol XV und SOCl_2 : Das Gemisch von 2,0 g Alkohol XV und 5 ml SOCl_2 wurde nach lebhafter Reaktion zum Sieden erhitzt, das überschüssige SOCl_2 verdampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, mit CaCl_2 getrocknet und eingedampft. In theoret. Ausb. resultierte der Kohlenwasserstoff III, Schmp. $133\text{--}134^\circ$ (Cyclohexan).

C. Aus dem tertiären Amin XXI: Die siedende Lösung von 5,5 g $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$ in 20 ml absol. Benzol wurde innerhalb von 20 Min. mit einer Lösung von 5,7 g 10-Dimethylamino-10,11-dihydrodibenzo[*a,d*]cyclohepten (XXI) in 15 ml Benzol versetzt. Das Gemisch wurde 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht und gerührt, nach Abkühlen mit 20proz. H_2SO_4 gewaschen und die Benzollösung eingedampft. Der Rückstand wurde mit sied. Petroläther extrahiert. Nach Abkühlen kristallisierte (ähnlich wie im Versuch A) ein Gemisch von zwei Kristallsorten: Nadeln vom Schmp. 58° und Prismen vom Schmp. $133\text{--}134^\circ$ (Petroläther). Auch in diesem Fall entsteht offensichtlich primär das 10-Chlorderivat (XXIII), das stufenweise HCl abspaltet. Das Spektrum des stabilen Produktes mit dem Schmp. $133\text{--}134^\circ$ ist mit dem der Substanz, gewonnen nach A, identisch.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}$ (192,2). Ber. C 93,71, H 6,29. Gef. C 93,62, H 6,08.

11-Piperidinomethyl-10,11-dihydrodibenzo[*a,d*]cyclohepten-10-on (XXVI)

Die Lösung von 3,6 g Piperidin in 10 ml Äthanol wurde bei max. 5° mit 3,25 g 35proz. Formaldehyd-Lösung versetzt, das Gemisch 1 Stde. bei Zimmertemp. belassen, dann mit einer Lösung von 7,8 g Keton XIV in 70 ml Äthanol versetzt und über Nacht stehen gelassen. Es kristallisierten 9,2 g (80%) XXVI, Schmp. $134\text{--}136^\circ$ (Äthanol), aus.

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$ (305,4). Ber. C 82,58, H 7,59, N 4,59.

Gef. C 82,56, H 7,73, N 4,64.

Bei Versuchen zur Herstellung von Salzen dieser Base (Hydrochlorid, Pikrat) kommt es zur Piperidin-Abspaltung, so daß die Piperidin-Salze entstehen (Hydrochlorid, Schmp. $240\text{--}242^\circ$; Pikrat, Schmp. $151\text{--}154^\circ$). Aus den Mutterlaugen nach diesen Salzen kristallisiert eine neutrale Substanz vom Schmp. $195\text{--}197^\circ$, die weiter unten beschrieben wird.

11,11'-Methylen-bis(10,11-dihydrodibenzo[*a,d*]cyclohepten-10-on) (XXVII)

Ähnlich wie in vorangehendem Fall wurde das Gemisch von 3,6 g Piperidin in 10 ml Äthanol und 3,25 g 35proz. Formaldehyd bereitet, es wurde mit 7,8 g Keton XIV in 70 ml Äthanol versetzt und nach 1stdg. Stehen das Gemisch 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen und Eindampfen der Lösung wurden insgesamt 5,7 g (71%) einer neutralen Substanz gewonnen, Schmp. $195\text{--}196^\circ$ (Äthylacetat). Die Spektren bestätigen, daß die Substanz die konjugierte Ketogruppe enthält. IR-Spektrum (KBr): 1680, 1621, 1600, 1565, 1490, 1448, 1416, 1312, 1294, 1276, 1236, 1199, 1139, 1082, 1004, 759 cm^{-1} . UV-Spektrum (Methanol): 207, 256 und 278 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 1351, 405, 323$).

$\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (428,5). Ber. C 86,89, H 5,65. Gef. C 86,72, H 5,33.

6-Oxo-5,6,7,12-tetrahydrodibenz[*b,e*]azocin (XXVIII)

Die Lösung von 33,7 g Oxim XVII in 900 ml absol. Äther und 100 ml Benzol wurde langsam zu 33,7 g PCl_5 zugegeben und das Gemisch 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde mit 1700 ml Wasser ver-

dünnt, das Gemisch mit K_2CO_3 alkalisiert, die Äther-Schicht abgetrennt und die wässrige Phase mit $CHCl_3$ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (halbkristallin) wurde mit etwas Äther vermengt und abgesaugt; 19,0 g (56%), Schmp. 233—235° (Äthanol). IR-Spektrum ($CHCl_3$): 3389, 1670, 1607, 1563, 1495 cm^{-1} . UV-Spektrum (Äthanol): Schulter bei 233 $m\mu$.

$C_{15}H_{13}NO$ (223,3). Ber. C 80,69, H 5,87, N 6,27.
Gef. C 80,65, H 5,99, N 6,64.

o'-Aminodiphenylmethan-*o*-essigsäure (XXIX)

Das Gemisch von 2,0 g des vorangehenden Lactams (XXVIII), 2,0 g KOH in 9 ml Wasser und 4,5 ml Äthanol wurde 6 Stdn. unter einem Luftkühler gekocht, wodurch das Lösungsmittel langsam entweichen konnte. Der Rückstand wurde in 150 ml Wasser gelöst, die Lösung wurde heiß mit Aktivkohle filtriert und das Filtrat nach Abkühlen genau mit 6*n*-HCl neutralisiert. Es kristallisierte 0,4 g (20%) der Aminosäure vom Schmp. 157° (Nadeln aus Äthanol) aus. Das UV-Spektrum bestätigt die Richtigkeit der Struktur mit Anilin-Fragment: in 0,1*n*- H_2SO_4 λ_{max} 263 $m\mu$ ($E_{1,1}^{1,1} = 41,6$), in 0,1*n*-NaOH λ_{max} 235 und 286 $m\mu$ ($E_{1,1}^{1,1} = 314$ und 104). IR-Spektrum (KBr): 3379, 3310, 2540, 1694, 1630, 1498, 1460, 1273, 1263, 1241, 1210, 1200, 1176, 879, 848, 820, 773, 761, 748, 733 und 720 cm^{-1} .

$C_{15}H_{15}NO_2$ (241,3). Ber. C 74,66, H 6,27, N 5,81.
Gef. C 74,61, H 6,50, N 6,10.

o'-(2-Hydroxy-1-naphthalinazo)diphenylmethan-*o*-essigsäure

Die Lösung von 0,15 g der vorangehenden Aminosäure XXIX in 1 ml Wasser und 0,5 ml HCl wurde bei 0—5° mit 0,05 g $NaNO_2$ in 1 ml Wasser diazotiert und die Diazoniumsalzlösung zu einer gekühlten Lösung von 0,08 g β -Naphthol, 0,1 g NaOH und 0,15 g Na_2CO_3 in 3 ml Wasser zugetropft. Es entstand ein intensiv purpurroter Niederschlag, der nach Ansäuern mit HCl abfiltriert und umkristallisiert wurde; 0,22 g (90%), Schmp. 225—228° (Äthanol—Aceton—Wasser).

$C_{25}H_{20}N_2O_3$ (396,4). Ber. C 75,74, H 5,09, N 7,07.
Gef. C 75,66, H 4,89, N 7,28.

5,6,7,12-Tetrahydrodibenz(b,e)azocin (XXX)

7,2 g Lactam XXVIII wurden mit 5,7 g $LiAlH_4$ in 350 ml siedendem THF 16 Stdn. reduziert. Nach Abkühlen wurde vorsichtig mit 5,7 ml Wasser, 5,7 ml 15proz. NaOH und noch mit 17 ml Wasser zersetzt, der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit THF gewaschen. Die Filtrate wurden eingedampft, der Rückstand mit 100 ml Benzol versetzt, die Lösung erneut verdampft und der Rückstand destilliert; 5,0 g (74%), Sdp._{1,5} 152—155°, Schmp. 59—60° (Petroläther). IR-Spektrum (KBr): 3410, 1603, 1592, 1505, 1495, 1241, 756 cm^{-1} . UV-Spektrum (Äthanol): in 0,1*n*-HCl λ_{max} 262 $m\mu$, in 0,1*n*-NaOH λ_{max} 281 $m\mu$.

$C_{15}H_{15}N$ (209,3). Ber. C 86,08, H 7,22, N 6,69.
Gef. C 86,37, H 7,51, N 6,71.

Das Hydrochlorid kristallisiert aus verd. HCl, Schmp. 263—266° (Äthanol—Äther).

$C_{15}H_{15}N \cdot HCl$ (245,7). Ber. C 73,31, H 6,56, N 5,70, Cl 14,43.
Gef. C 73,01, H 6,59, N 5,74, Cl 14,28.

5-(3-Dimethylaminopropyl)-5,6,7,12-tetrahydrodibenz[b,e]azocin (XXXI)

Die Lösung von 7,45 g Base XXX in 100 ml absol. Toluol wurde mit 3,7 g NaNH₂ versetzt, das Gemisch auf 60° erwärmt, mit 5,55 g 3-Dimethylaminopropylchlorid¹³ versetzt und unter Rühren 16 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde mit Wasser zersetzt, die Base wurde aus der Toluolschicht in verd. HCl extrahiert, durch Alkalisieren der wässrigen Lösung wieder freigesetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen wurde der Extrakt destilliert; 5,5 g (52%), Sdp. 157°/1,5 mm.

Dipikrat, Schmp. 178—180° (Aceton—Äthanol).

C₂₀H₂₆N₂ · 2 C₆H₃N₃O₇ (752,6). Ber. C 51,06, H 4,29, N 14,89.
Gef. C 51,23, H 4,27, N 14,58.

Neutralisation mit Maleinsäure in äther. Lösung lieferte das *Maleat*, Schmp. 107—108° (Aceton—Äther).

C₂₀H₂₆N₂ · C₄H₄O₄ (410,5). Ber. C 70,22, H 7,37, N 6,82.
Gef. C 69,90, H 7,26, N 6,64.

Diphenylsulfid-o-carbonsäure (XXXII)

Thiophenol (165 g) wurde in einer Lösung von 285 g KOH in 3000 ml Wasser bei 50° gelöst, die Lösung 10 Min. gerührt, 10 g Kupferpulver und 372 g o-Jodbenzoesäure (Schmp. 162—163°)²⁶ zugegeben und das Gemisch 7 Stdn. unter Rückfluß in einem Bad von 140° erhitzt. Nach Abkühlen wurde filtriert und das Filtrat mit HCl angesäuert. Das ausgeschiedene Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 2000 ml 70proz. Äthanol umkristallisiert; 322 g (93%), Schmp. 170—172°. Literatur²² gibt für das Produkt eines weniger vorteilhaften Verfahrens den Schmp. 166—167° an.

Diphenylsulfid-o-carbonsäure-äthylester (XXXIII)

Die Veresterung von 100 g Säure XXXII mit Äthanol und HCl wurde, wie bei der Substanz V angegeben, durchgeführt. Es wurden 99,7 g (89%) des Esters vom Sdp.₁₀ 210—213° gewonnen. Literatur²³ beschreibt nur die Esterifikation mit Diazoäthan oder die Umsetzung des Silbersalzes der Säure mit Äthyljodid.

C₁₅H₁₄N₂S (258,3). Ber. C 69,74, H 5,47, S 12,39.
Gef. C 69,97, H 5,49, S 12,45.

o-Hydroxymethyldiphenylsulfid (XXXIV)

A. Aus der freien Säure XXXII: 46 g Diphenylsulfid-o-carbonsäure (XXXII) wurden mit 7,6 g LiAlH₄ in 900 ml sied. Äther 4,5 Stdn. reduziert. Nach Abkühlen wurde durch Zutropfen von 40 ml wasserhaltigen Äthers zersetzt, dann wurden 100 ml Wasser und zuletzt 240 ml verd. HCl (1:3) zugegeben. Die äther. Phase wurde mit 10proz. Na₂CO₃-Lösung gewaschen (die Aufarbeitung der alkal. Waschlösung ergab 5,2 g Ausgangssäure) und destilliert; 32,5 g (75%), Sdp._{0,5} 155°.

C₁₃H₁₂OS (216,3) Ber. C 72,18, H 5,59, S 14,83.
Gef. C 72,01, H 5,60, S 14,58.

B. Aus dem Äthylester XXXIII: Durch Reduktion von 105 g Äthylester XXXIII mit 10,5 g LiAlH₄ in 1000 ml absol. Äther wurden in ähnlicher Weise wie im vorhandenen Fall 83,4 g (95%) Produkt vom Sdp.₁₀ 208—210° gewonnen.

o-Chlormethyl-diphenylsulfid (XXXV)

Die Lösung von 30,0 g *o*-Hydroxymethyl-diphenylsulfid (XXXIV) in 11 g absol. Pyridin wurde unter Rühren und Kühlung mit Eis mit 16,5 g SOCl_2 bei maximal 30° versetzt. Das Gemisch wurde noch 2 Stdn. bei 20° gerührt und dann zwischen Äther und Wasser verteilt. Die äther. Lösung wurde mit 10proz. Na_2CO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und destilliert; 28,5 g (88%), Sdp._{0,4} 138—140°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClS}$ (234,7). Ber. Cl 15,11, S 13,66. Gef. Cl 15,09, S 13,53.

o-Cyanmethyl-diphenylsulfid (XXXVI)

Die Lösung von 8,0 g NaCN in 15 ml Wasser wurde mit 27,5 g Chlorid XXXV in 30 ml Äthanol versetzt, das Gemisch 8 Stdn. gerührt und unter Rückfluß am Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren des Äthanol wurde der Rückstand mit 60 ml Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und destilliert; 24,0 g (93%), Sdp._{0,3} 156°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NS}$ (225,3). Ber. C 74,63, H 4,92, N 6,22, S 14,23.
Gef. C 74,84, H 4,84, N 5,87, S 14,28.

Diphenylsulfid-o-essigsäure (XXXVII)

Die Lösung von 15 g KOH in 30 ml Wasser, 23,2 g Nitril XXXVI und 75 ml 95proz. Äthanol wurden 3 Stdn. unter Rückfluß am Wasserbad zum Sieden erhitzt. Bei normalem Druck wurde Äthanol langsam abdestilliert, der Rückstand nach Abkühlen mit 40 ml Wasser verdünnt und die Lösung mit Äther gewaschen. Zum Beseitigen der Äther-Reste wurde die Lösung erwärmt und nach neuem Abkühlen mit 60 ml 3*n*-HCl angesäuert. Das ausgeschiedene Öl kristallisierte rasch; 23,0 g (92%), Schmp. 123° (Benzol).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ (244,3). Ber. C 68,83, H 4,95, S 13,12.
Gef. C 69,11, H 4,94, S 12,90.

10,11-Dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-on (XXXVIII)

Das Gemisch von 5,0 g Säure XXXVII und 20 g Polyphosphorsäure wurde unter Rühren 1 Stde. auf 125° erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit 60 ml Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit 5proz. NaOH und Wasser gewaschen, mit K_2CO_3 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte; 4,4 g (95%), Schmp. 72—73° (Äthanol). IR-Spektrum (Nujol): 1680, 1589, 1283, 1238, 1150, 1112, 1072, 1042, 1019, 963, 945, 750 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{OS}$ (226,3). Ber. C 74,31, H 4,45, S 14,17.
Gef. C 74,13, H 4,71, S 13,97.

10-(3-Dimethylaminopropyl)-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-ol (XXXIX)

Aus 43 g 3-Dimethylaminopropylchlorid, 8,75 g Magnesium, einem Körnchen Jod und 1 ml Äthylbromid in 100 ml absol. THF wurde das Grignard-Reagens¹⁶ bereitet. Innerhalb 30 Min. wurde dazu unter Rühren die Lösung von 50 g Keton (XXXVIII) in 180 ml THF zutropfen gelassen, das Gemisch mit Eiswasser gekühlt und weitere 1,5 Stdn. gerührt. Es wurde dann mit einer Lösung von 45 g NH_4Cl in 125 ml Wasser zersetzt und mit Benzol extrahiert. Die organische Phase wurde verdampft, der Rückstand zwischen Benzol (durch Aufarbeitung der Benzol-Lösung wurden 37 g des Ausgangsketons regeneriert) und 5proz. HCl verteilt; aus der wässrigen

Lösung wurde die Base mit 20proz. NaOH freigesetzt und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen und Verdampfen des Extraktes wurde 4,1 g Rückstand gewonnen, der durch Kristallisation aus Benzol—Petroläther-Gemisch 2,15 g Reinsubstanz vom Schmp. 115° ergab. IR-Spektrum (Nujol): 1270, 1153, 1103, 1087, 1062, 1037, 1000, 760, 749 cm^{-1} . UV-Spektrum (Äthanol): λ_{max} 264,5 $\text{m}\mu$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NOS}$ (313,4). Ber. C 72,81, H 7,39, N 4,47, S 10,32.
Gef. C 72,90, H 7,34, N 4,07, S 10,01.

10-(3-Dimethylaminopropyliden)-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin (XL)

Die Lösung von 2,3 g Carbinol XXXIX in 20 ml absol. CHCl_3 wurde mit 3,5 ml Acetylchlorid versetzt und das Gemisch 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht.

Eindampfen des Gemisches unter vermindertem Druck und Kristallisation des Rückstandes aus Äthanol—Äther ergab 1,85 g *Hydrochlorid*, Schmp. 225°. IR-Spektrum: 1630, 1588, 1559, 1466, 1442, 1430, 1371, 1265, 1173, 1160, 1149, 1100, 1067, 1040, 940, 843, 750, 696 cm^{-1} . UV-Spektrum (Äthanol): λ_{max} 241,5 und 283 $\text{m}\mu$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NS} \cdot \text{HCl}$ (331,9). Ber. C 68,76, H 6,68, N 4,22, S 9,66, Cl 10,68.
Gef. C 69,00, H 6,65, N 4,33, S 9,42, Cl 10,40.

10,11-Dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-ol (XLI)

Eine siedende Suspension von 5,0 g Keton XXXVIII in 80 ml Methanol wurde unter Rühren innerhalb 25 Min. mit einer Lösung von 2,0 g NaBH_4 in 15 ml Wasser (alkalisiert mit einem Körnchen NaOH) versetzt. Das Gemisch wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, über Nacht stehen gelassen, teilweise verdampft und der Rückstand mit Wasser verdünnt. Das ausgeschiedene Öl kristallisierte und wurde abgesaugt; 4,9 g (97%), Schmp. 100° (Äther—Petroläther oder wässriges Äthanol).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{OS}$ (228,3). Ber. C 73,65, H 5,30, S 14,04.
Gef. C 73,73, H 5,25, S 13,80.

10-(2-Dimethylaminoäthoxy)-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin (XLII)

Die Suspension von 4,0 g zerriebenem 70proz. NaNH_2 in 70 ml absol. Benzol wurde mit 12,5 g Carbinol XLI und nach 15 Min. mit 7,2 g 2-Dimethylaminoäthylchlorid¹⁵ versetzt. Das Gemisch wurde 8 Stdn. gerührt und unter Rückfluß gekocht, nach Abkühlen mit Wasser zersetzt, der basische Anteil aus der Benzolphase in gekühlte 1*n*-HCl übergeführt, unmittelbar wieder mit 40proz. NaOH freigesetzt und mit Benzol extrahiert. Destillation ergab 9,4 g (57%) Produkt mit Sdp._{0,4} 188°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOS}$ (299,4). Ber. N 4,68, S 10,69. Gef. N 4,45, S 11,08.

Das *Hydrochlorid* ist ziemlich stark hygroskopisch, Schmp. 70—71° unter Zersetzung (Aceton—Äther).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOS} \cdot \text{HCl}$ (335,9). Ber. C 64,36, H 6,60. Gef. C 64,31, H 7,20.

Pikrat, Schmp. 163—164° (Äthanol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOS} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_7$ (528,5). Ber. C 54,54, H 4,58, N 10,60, S 6,06.
Gef. C 54,95, H 4,79, N 10,83, S 6,21.

Maleat, Schmp. 112—113° (Prismen aus Äthanol—Äther).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOS} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ (415,4). Ber. C 63,60, H 6,07, N 3,37, S 7,70.
Gef. C 63,68, H 6,18, N 3,35, S 7,32.

Dibenzo[b,j]thiepin (LIV)

Das Gemisch von 2,0 g Carbinol XLI und 3,0 g p-Toluolsulfonsäure wurde 30 Min. auf 150° erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit Wasser versetzt und mit CHCl_3 extrahiert. Der Extrakt wurde mit 10proz. Na_2CO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,8 g) wurde in 30 ml Benzol gelöst und an einer Säule von 50 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. I—II) chromatographiert. Mit Benzol wurde 1,4 g Substanz eluiert, die aus Cyclohexan kristallisierte; gelbe Nadeln vom Schmp. 87—88°. Für Produkte, die nach anderen Verfahren hergestellt wurden, gibt die Literatur^{18, 19} den Schmp. 89—90° bzw. 86—87° an. IR-Spektrum (KBr): 1559, 1472, 1442, 1428, 1400, 1265, 1060, 1032, 801, 785, 769, 753, 739 cm^{-1} . UV-Spektrum (Äthanol): λ_{max} 212, 222, 267 und 304 μ .

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{S}$ (210,2). Ber. C 79,98, H 4,79, S 15,22.

Gef. C 79,75, H 4,88, S 14,96.

10,11-Dihydrodibenzo[b,j]thiepin-10-on-oxim (XLIII)

Die Lösung von 15,0 g Keton XXXVIII in 300 ml Äthanol wurde mit 15,0 g Hydroxylamin-Hydrochlorid und 18,0 g Natriumacetat (krist.) in 60 ml Wasser versetzt und das Gemisch 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen von Äthanol wurde der Rückstand mit 500 ml Wasser verdünnt und das zuerst ölige, jedoch schnell kristallisierende Produkt abgesaugt; 15,5 g (97%), Schmp. 143° (Äthanol). IR-Spektrum (Nujol): 3240, 1631, 1582, 1314, 1089, 1050, 1033, 941, 753 cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NOS}$ (241,3). Ber. C 69,69, H 4,59, N 5,80, S 13,29.

Gef. C 69,61, H 4,75, N 5,95, S 13,05.

10-Formamido-10,11-dihydrodibenzo[b,j]thiepin (XLIV)

Das Gemisch von 20,0 g Keton XXXVIII, 50 g Formamid und 10 g 98proz. HCOOH wurde 12 Stdn. in einem Bad von 190—200° unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit 200 ml Wasser verdünnt, das feste Produkt abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert; 15,5 g (69%), Schmp. 153—155° (Nadeln aus Äthanol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOS}$ (255,3). Ber. C 70,58, H 5,13, N 5,49, S 12,54.

Gef. C 70,85, H 5,30, N 5,25, S 12,76.

10-Amino-10,11-dihydrodibenzo[b,j]thiepin (XLV)

Das Gemisch von 10,0 g Amid XLIV und 100 ml konz. HCl wurde 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde das ausgeschiedene *Hydrochlorid* abgesaugt; 9,5 g (92%), Schmp. 256—258° (Äthanol).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NS} \cdot \text{HCl}$ (263,8). Ber. C 63,74, H 5,35, N 5,31, S 13,44, Cl 12,16.

Gef. C 63,60, H 5,50, N 4,95, S 13,23, Cl 12,08.

Die Suspension von 9,5 g Hydrochlorid in 150 ml Wasser wurde mit 10 ml konz. Ammoniaklösung alkalisiert, die *Base* wurde mit Äther extrahiert. Der Extrakt getrocknet (K_2CO_3) und destilliert; 7,5 g, Sdp._{0,8} 162—164°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NS}$ (227,3). Ber. C 73,97, H 5,76, N 6,16, S 14,10.

Gef. C 73,61, H 5,69, N 6,44, S 14,01.

10-Acetamido-10,11-dihydrodibenzo[b,j]thiepin (XLVI)

A. Durch Acetylierung des Amins XLV: Das Gemisch von 1,0 g Amin XLV, 2,5 ml Essigsäure und 2,5 ml Acetanhydrid wurde 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, die flüchtigen Anteile wurden im Vak. verdampft, der Rück-

stand mit 10 ml Wasser versetzt und das Produkt abgesaugt; 0,75 g, Schmp. 198° (feine Nadeln aus Äthanol).

$C_{16}H_{15}NOS$ (269,3). Ber. C 71,36, H 5,61, N 5,20, S 11,88.
Gef. C 71,10, H 5,91, N 5,37, S 11,76.

B. Aus dem Oxim XLIII: Die siedende Lösung von 4,0 g Oxim XLIII in 100 ml Essigsäure wurde unter Rühren portionsweise mit 12 g Zinkpulver versetzt und das Gemisch 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde filtriert, das Filtrat bei vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand mit Wasser vermischt und das feste Produkt abgesaugt; 4,2 g Rohprodukt, das durch Benzol-Extraktion kristallisiert wurde, Schmp. 196—197° (feine Nadeln aus Äthanol). Ein Gemisch mit dem nach A hergestellten Produkt schmilzt ohne Depression.

$C_{16}H_{15}NOS$ (269,3). Ber. C 71,36, H 5,61, N 5,20, S 11,88.
Gef. C 70,97, H 5,82, N 5,25, S 12,12.

10-Methylamino-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin (XLVII)

Die Reduktion von 1,5 g Amid XLIV mit 0,4 g $LiAlH_4$ in einer Mischung von 70 ml absol. Äther und 30 ml absol. THF wurde ähnlich wie die Herstellung von XX durchgeführt. Die Rohbase wurde direkt in das Hydrochlorid verwandelt, Schmp. 205—207° (Äthanol—Äther).

$C_{15}H_{15}NS \cdot HCl$ (277,8). Ber. C 64,85, H 5,80, N 5,04, S 11,54, Cl 12,76.
Gef. C 64,50, H 5,83, N 4,88, S 11,58, Cl 12,62.

10-Chlor-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin (XLVIII)

Das Gemisch von 5,0 g Carbinol XLI und 10 ml $SOCl_2$ wurde über Nacht bei Zimmertemp. stehen gelassen und dann 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Das überschüssige $SOCl_2$ wurde im Vak. verdampft und der kristalline Rückstand (5,5 g) zur Analyse aus Cyclohexan umkristallisiert; Schmp. 84,5° (Nadeln).

$C_{14}H_{11}ClS$ (246,7). Ber. C 68,14, H 4,49, S 12,99, Cl 14,37.
Gef. C 67,86, H 4,30, S 12,78, Cl 14,52.

10-Dimethylamino-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin (XLIX)

Das Gemisch von 30 ml 20proz. methanol. Dimethylamin-Lösung und 8,0 g Chlorid XLVIII wurde 5 Tage bei Zimmertemp. stehen gelassen. Die flüchtigen Anteile wurden im Vak. verdampft, der Rückstand in 200 ml Benzol gelöst und die Lösung mit 100 ml 1*n*-HCl durchgeschüttelt.

Das Hydrochlorid schied sich aus und wurde abgesaugt; 4,8 g, Schmp. 207—208° (lange Nadeln aus Wasser).

$C_{16}H_{17}NS \cdot HCl$ (291,8). Ber. C 65,85, H 6,21, N 4,80, S 10,99, Cl 12,15.
Gef. C 65,59, H 6,29, N 4,58, S 10,70, Cl 11,78.

Eine wässrige Suspension des Hydrochlorids wurde mit 20proz. NaOH zersetzt, die Base mit Äther extrahiert und der Extrakt nach Trocknen verdampft. Der Rückstand kristallisierte; Schmp. 98° (schön ausgebildete Prismen aus Petroläther).

$C_{16}H_{17}NS$ (255,3). Ber. C 75,27, H 6,71, N 5,49, S 12,53.
Gef. C 75,31, H 6,85, N 5,51, S 12,35.

10-Piperidino-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin (L)

Die Lösung von 2,0 g Chlorid XLVIII in 4 ml Piperidin wurde 4 Tage bei Zimmertemp. stehen gelassen, das Gemisch dann zwischen Wasser und Benzol verteilt und das Produkt aus der Benzol-Lösung in 3*n*-HCl übergeführt. Die saure Lösung wurde abgetrennt (samt dem wenig löslichen öligen Hydrochlorid, das sich als dritte Phase am Boden abschied) und durch Alkalisieren mit wässrigem NH₃ in die kristalline *Base* übergeführt; 1,75 g, Schmp. 98—99° (Äthanol). IR-Spektrum (KBr): 1470, 1442, 1400, 1390, 1339, 1307, 1153, 1117, 1099, 1065, 1038, 993, 759 cm⁻¹.

C₁₉H₂₁NS (295,4). Ber. C 77,26, H 7,17, N 4,74, S 10,83.
Gef. C 77,77, H 7,32, N 4,83, S 10,80.

Das *Hydrochlorid* wurde durch Neutralisieren der *Base* mit HCl—Äthanol hergestellt, Schmp. 225—230° (Äthanol).

C₁₉H₂₁NS · HCl (331,9). Ber. C 68,75, H 6,68, N 4,22, S 9,66, Cl 10,68.
Gef. C 68,80, H 6,65, N 4,17, S 9,67, Cl 10,61.

10-(4-Methylpiperazino)-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin (LI)

Die Lösung von 2,0 g Chlorid XLVIII in 3 ml *N*-Methylpiperazin (Sdp. 133—135°) wurde 2 Stdn. auf 100—110° erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch zwischen Wasser und Benzol verteilt; die Benzolphase lieferte beim Schütteln mit 30 ml 3*n*-HCl direkt das kristalline *Dihydrochlorid*; 2,20 g (71%), Schmp. 208—212° (Wasser).

C₁₉H₂₂N₂S · 2 HCl (383,4). Ber. C 59,52, H 6,31, N 7,30.
Gef. C 59,68, H 6,62, N 7,04.

Die Lösung von 0,5 g *Dihydrochlorid* in 50 ml Wasser wurde mit 20proz. NaOH alkalisiert und die *Base* mit Benzol extrahiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels kristallisierte sie; 0,32 g, Schmp. 135—136° (Äthanol).

C₁₉H₂₂N₂S (310,4). Ber. C 73,52, H 7,14, N 9,03, S 10,31.
Gef. C 73,46, H 7,30, N 8,96, S 10,10.

10-(4-Phenyl-4-carbäthoxypiperidino)-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin (LII)

Die Lösung von 7,5 g Chlorid XLVIII und 14,5 g 4-Phenyl-4-carbäthoxypiperidin²⁴ in 60 ml Dimethylformamid wurde 7 Stdn. in einem Bad von 150° unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde dann 12 Stdn. im Kühlschrank belassen, wobei das Produkt auskristallisierte; 7,20 g (55%), Schmp. 197 bis 198° (Äthanol).

C₂₈H₂₉NO₂S (443,5). Ber. C 75,82, H 6,59, N 3,16, S 7,22.
Gef. C 75,73, H 6,56, N 2,99, S 7,23.

Die *Base* wurde in äthanol. HCl gelöst und das *Hydrochlorid* durch Ätherzusatz zum Kristallisieren gebracht, Schmp. 198—200° (in der Kapillare 205—210°) nach Kristallisation aus Äthanol.

C₂₈H₂₉NO₂S · HCl (480,0). Ber. C 70,05, H 6,30, N 2,92, S 6,66, Cl 7,38.
Gef. C 69,62, H 6,32, N 2,94, S 6,59, Cl 7,30.

10-(2-Diäthylaminoäthylamino)-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin (LIII)

Die Lösung von 5,0 g Chlorid XLVIII und 4,7 g 2-Diäthylaminoäthylamin in 50 ml absol. Toluol wurde 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht und gerührt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch mit Wasser gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und destilliert; 3,8 g (57%), Sdp._{0,4} 180—185°. Diese Roh-

base wurde durch Verteilen zwischen Benzol und 3*n*-HCl von neutralen Anteilen befreit, durch Alkalisieren der Hydrochlorid-Lösung die Base wieder freigesetzt und durch Benzolextraktion isoliert.

Nach dieser Reinigung gibt sie beim Neutralisieren mit Maleinsäure in Äther das kristalline *Di-hydrogenmaleat*, Schmp. 140—141° (Äthanol—Äther).

$C_{20}H_{26}N_2S \cdot 2 C_4H_4O_4$ (558,6). Ber. C 60,20, H 6,14, N 5,01, S 5,74.

Gef. C 59,85, H 6,15, N 5,16, S 6,00.

Di (10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-yl) (LVIII)

Zur Grignard-Lösung, die ähnlich wie in vorangehenden Fällen aus 7,25 g 3-Dimethylaminopropylchlorid und 1,5 g Magnesium in 50 ml THF¹⁶ bereitet wurde, wurde unter Rühren eine Lösung von 6,8 g Chlorid XLVIII in 20 ml THF zugetropft. Das Gemisch wurde 15 Min. unter Rückfluß gekocht, abgekühlt, mit 15 ml Wasser zersetzt und mit 3*n*-HCl durchgeschüttelt. Durch Aufarbeitung der sauren Lösung gelang es nicht, ein einheitliches Produkt zu gewinnen. Dagegen führte das Eindampfen der Benzollösung zu einem kristallinen Rückstand (4,6 g), der zur Analyse aus Benzol umgelöst wurde, Schmp. 212° (feine Nadeln). IR-Spektrum (KBr): 1563, 1469, 1432, 1385, 1351, 1325, 1279, 1270, 1255, 1230, 1199, 1158, 1068, 1058, 1038, 956, 950, 761, 747 cm^{-1} .

$C_{28}H_{22}S_2$ (422,5). Ber. C 79,60, H 5,25, S 15,15.

Gef. C 79,60, H 5,32, S 14,93.

11-Piperidinomethyl-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-on (LV)

Das siedende Gemisch von 11,3 g Keton XXXVIII, 6,0 g Piperidin-Hydrochlorid, 30 ml absol. Äthanol und 0,5 ml konz. HCl wurde innerhalb 3 Stdn. in kleinen Portionen mit 4,0 g Paraformaldehyd versetzt. Das Gemisch wurde noch 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht, im Vak. eingedampft und der Rückstand mit 200 ml Wasser vermischt. Die ausgeschiedene Neutral-Substanz wurde abgetrennt und aus dem Filtrat durch Alkalisieren mit 20proz. NaOH die Base freigesetzt. Sie wurde durch Extraktion mit Äther isoliert, 4,5 g (28%).

Durch Neutralisation mit Maleinsäure in Äther wurde das *Hydrogenmaleat* hergestellt, Schmp. 138—140° (Äthanol).

$C_{20}H_{21}NOS \cdot C_4H_4O_4$ (439,5). Ber. C 65,59, H 5,73, N 3,19, S 7,29.

Gef. C 65,42, H 5,86, N 3,14, S 7,33.

Substanz C₂₉H₂₀O₂S₂ (LVII oder LVII—A)

Die feste neutrale Substanz aus dem vorangehenden Versuch (10,2 g) wurde zur Analyse aus Benzol umkristallisiert, Schmp. 207—208° (feine Prismen). IR-Spektrum (KBr): 1683 (C=O), 1634 (C=C), 1588, 1561, 1473, 1428, 1387, 1359, 1312, 1302, 1274, 1257, 1235, 1197, 1164, 1147, 1116 (—O—?), 1084, 1069, 1039, 1003, 761 cm^{-1} .

$C_{29}H_{20}O_2S_2$ (464,6). Ber. C 74,99, H 4,34, S 13,80.

Gef. C 75,18, H 4,14, S 13,20.

11-Piperidinomethyl-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-10-ol (LVI)

Die Lösung von 5,8 g der rohen Mannich-Base LV in 80 ml Methanol wurde bei 30—40° mit einer Lösung von 3,0 g NaBH₄ in 10 ml Wasser (dem eine geringe Menge NaOH zugesetzt war) reduziert. Das Gemisch wurde 2,5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, filtriert und im Vak. verdampft. Der

Rückstand wurde zwischen Wasser und Benzol verteilt und die Benzollösung eingedampft. Der Rückstand (4,7 g) kristallisierte nach Auflösen in 90proz. Äthanol nach längerem Stehen; Schmp. 143—144° (Äthanol).

$C_{20}H_{23}NOS$ (325,5). Ber. C 73,81, H 7,12, N 4,30.

Gef. C 73,91, H 6,78, N 4,60.

10,11-Dihydrodibenzo[b,f]thiepin (II)

Das Gemisch von 2,5 g Keton XXXVIII, 3,0 ml 85proz. Hydrazin-Hydrat, 3,0 g gepulv. KOH und 20 ml Diäthylenglykol wurde 2 Stdn. in einem Bad von 200° unter einem Lufterkühler erhitzt. Dann wurde das Erhitzen (Bad 200—220°, letzte 30 Min. 240°) ohne Kühler weitere 4 Stdn. fortgesetzt; das Gemisch wurde abgekühlt, mit 100 ml Wasser behandelt und mit 150 ml Äther extrahiert. Nach Trocknen wurde der Extrakt verdampft, der Rückstand (1,94 g) in 8 ml Benzol gelöst, der unlösliche Anteil (der bis 350° nicht schmolz) abfiltriert und das Filtrat an einer Säule von 30 g neutralem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Durch Eluieren mit einem Gemisch von Benzol und Petroläther 1:1 und Verdampfen des Eluats wurde 1,33 g (57%) kristalliner Substanz gewonnen, die aus einem Kragenkolben destilliert wurde; Sdp._{0,9} 155—160° (Badtemp.). Das Destillat kristallisierte und wurde zur Analyse aus Petroläther umkristallisiert. Schmp. 50°. IR-Spektrum (KBr): 1475, 1432, 1388, 1061, 753 cm^{-1} .

$C_{14}H_{12}S$ (212,2). Ber. C 79,22, H 5,70, S 15,08.

Gef. C 79,06, H 5,69, S 14,53.

Die analytischen Bestimmungen wurden in der Analytischen Abteilung unseres Institutes (Vorstand Dipl.-Ing. *J. Körbl*) von Herrn *V. Malý*, Herrn *K. Havel*, Frau *V. Šmidová*, Frau *E. Dvořáková*, Frau *J. Komancová*, Frau *E. Vaníčková* und Frä. *M. Aignerová* durchgeführt. Die IR-Spektren wurden unter Anwendung des Zeiss-Spektrophotometers UR-10 registriert.