

Neurotrope und psychotrope Substanzen, 6. Mitt.:

Synthese neuer Aminoderivate von
6,11-Dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin

Von

V. Seidlová, M. Rajšner, E. Adlerová und M. Protiva

Aus dem Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag

(Eingegangen am 13. Januar 1965)

Ausgehend vom 6,11-Dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin-11-on (II) wurde über den Alkohol III das Chlorid V gewonnen, das durch übliche Umsetzungen die Amine VI—VIII, das Phthalimido-derivat IX, das primäre Amin X und das Nitril XI lieferte. Bei der Reaktion mit 3-Dimethylaminopropylmagnesiumchlorid ergab es das antireserpin-wirksame 11-(3-Dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin (XII), das zum ebenfalls antireserpin-aktiven sekundären Amin XIV partiell demethyliert wurde.

The preparation of 11-chloro-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]thiepine (V) from the ketone II via III is described. Usual transformations gave amines VI—VIII, the phthalimido derivative IX, the primary amine X, and the nitrile XI. Treatment of V with 3-dimethylaminopropylmagnesium chloride resulted in 11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]thiepine (XII), having antireserpine activity. Partial demethylation of XII gave the secondary amine XIV, which had the same type of pharmacodynamic activity.

Die vorangehende Mitteilung dieser Reihe¹ behandelte unter anderem die Synthese neuer Aminoderivate von 10,11-Dihydrodibenzo[*b,f*]thiepin. Die vorliegende Arbeit betrifft ähnliche Derivate des isomeren 6,11-Dihydrodibenzo[*b,e*]thiepins (I).

Das heterocyclische System I ist erst seit kurzer Zeit bekannt², seinen neurotrop und psychotrop wirksamen Derivaten wurde jedoch bereits

¹ J. O. Jilek, V. Seidlová und M. Protiva, Mh. Chem. **96**, 182 (1965).

² K. Stach und H. Spingler, Angew. Chem. **74**, 31 (1962).

eine Reihe von Arbeiten³⁻¹¹ gewidmet. Eine dieser Verbindungen — das 11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin („Prothiaden“) — hat bedeutende Antireserpin-Wirksamkeit¹² und bewährt sich klinisch als antidepressive Substanz¹³. Die vorliegende Arbeit stellt eine Ergänzung unserer früheren Arbeiten aus dieser Gruppe^{3-6, 11} vor und betrifft besonders ähnliche Reaktionen, wie sie bei einem isomeren System beschrieben wurden¹.

Das 6,11-Dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin-11-on (II)²⁻⁴ haben wir schon früher⁴ mittels Natriumborhydrid in den Alkohol III übergeführt. Wir stellten nun fest, daß dieselbe Reduktion mit Natrium und Äthanol durchführbar ist. Aus den Mutterlaugen nach dem Alkohol III (hergestellt durch NaBH₄-Reduktion) erhielten wir eine neue hochschmelzende Substanz, der den Analysen und Spektren zufolge die Struktur des Äthers XVI zukommt. Derselbe Äther entsteht in größerer Menge bei der Reduktion des Ketons II mit Lithiumaluminiumhydrid und bei nachfolgender Zersetzung des Reaktionsgemisches mit verd. Schwefelsäure. Er entsteht ferner aus dem Alkohol III bei der Einwirkung von *p*-Toluolsulfochlorid, Phosgen oder Chlorwasserstoff (er bildet eine Verunreinigung des rohen Chlorids V). Durch Einwirkung von Protonen auf den Alkohol III kommt es wahrscheinlich ziemlich leicht zur Bildung von 6,11-Dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin-11-yl-Kationen, die mit weiteren Molekülen des Alkohols III den Äther XVI liefern.

Durch längeres Kochen des Ketons II mit Hydroxylamin in Pyridin kann in guter Ausbeute das neue Oxim IV hergestellt werden. Der Versuch, es mit Zink in Essigsäure zu reduzieren, gab ein interessantes Ergebnis: in ausgezeichneter Ausbeute resultiert dabei das unsubstituierte 6,11-Dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin (I). Dasselbe Resultat ergab auch eine ähnlich durchgeführte Reduktion des Ketons II, die eine neue und vorteilhafte präparative Methode für die Substanz I bedeutet, die bisher nur

³ M. Protiva, M. Rajšner, V. Seidlová, E. Adlerová und Z. J. Vejdělek, Exper. [Basel] **18**, 326 (1962).

⁴ M. Rajšner und M. Protiva, Českoslov. farm. **11**, 404 (1962).

⁵ M. Rajšner, V. Seidlová und M. Protiva, Českoslov. farm. **11**, 451 (1962).

⁶ E. Adlerová, V. Seidlová und M. Protiva, Českoslov. farm. **12**, 122 (1963).

⁷ K. Stach und H. Spingler, Mh. Chem. **93**, 889 (1962).

⁸ K. Stach und F. Bickelhaupt, Mh. Chem. **93**, 896 (1962).

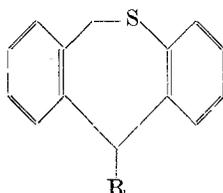
⁹ F. Gadiant, E. Jucker, A. Lindenmann und M. Taeschler, Helv. Chim. Acta **45**, 1860 (1962).

¹⁰ S. O. Winthrop, M. A. Davis, F. Herr, J. Stewart und R. Gaudry, J. Med. Pharm. Chem. **5**, 1207 (1962).

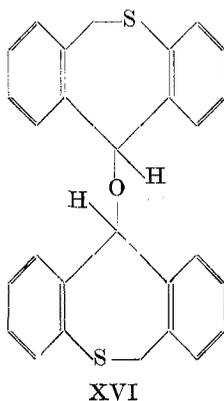
¹¹ M. Protiva, M. Rajšner, E. Adlerová, V. Seidlová und Z. J. Vejdělek, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. **29**, 2161 (1964).

¹² J. Metyšová, J. Metyš und Z. Votava, Arzneimittel-Forsch. **13**, 1039 (1963).

¹³ E. Vencovský und E. Peterová, Českoslov. psychiatr. **58**, 327 (1962).



- I: R = —H
 II: R = —O
 III: R = —OH
 IV: R = —NOH
 V: R = —Cl
 VI: R = —N
- VII: R = —N
- VIII: R = —NHCH₂CH₂N(C₂H₅)₂
- IX: R = —N
- X: R = —NH₂
 XI: R = —CN
 XII: R = —CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂
 XIII: R = —CH₂CH₂CH₂NCH₃
- XIV: R = —CH₂CH₂CH₂NHCH₃
- XV: R = —CH(CH₃)CH₂NCH₃
-



durch die äußerst verlustreiche Reduktion des Alkohols III mit Jodwasserstoff zugänglich war¹¹. Versuche, das Oxim IV zum primären Amin zu reduzieren, waren erfolglos.

Bereits in der ersten Arbeit dieser Reihe¹¹ verwendeten wir zur Synthese von Aminoalkyläthern des 6,11-Dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin-11-ols das Chlorderivat V als Zwischenprodukt, das wir durch Einwirken von Chlorwasserstoff auf den Alkohol III bereiteten und — ohne es rein darzustellen — in Lösung direkt weiter verarbeiteten. Nun stellten wir es in kristallinem Zustand her und verwendeten es zu weiteren Umsetzungen. In erster Reihe wurde es mit Piperidin, N-Methylpiperazin und 2-Diäthylamino-äthylamin zu den Aminen VI—VIII kondensiert. Die Umsetzung mit Phthalimidkalium in Dimethylformamid ergab das Phthalimido-

derivat IX, das durch Hydrazinolyse und nachfolgende Hydrolyse das primäre Amin X liefert. Bei der Umsetzung des Chlorids V mit Silbercyanid in siedendem Benzol entsteht (in niedriger Ausbeute) das Nitril XI.

Durch Reaktion des Chlorids V mit 3-Dimethylaminopropylmagnesiumchlorid gelangten wir auf neuem Wege zum bereits bekannten 11-(3-Dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin (XII)¹¹. Dieselbe Substanz wurde nun auch durch Reduktion des 11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]thiepins⁴ mit Jodwasserstoff erhalten. Im Exper. Teil befassen wir uns mit dieser Substanz etwas näher, besonders, was die hydratisierte und wasserfreie Form des Hydrochlorids und weitere kristalline Salze betrifft. Die Umsetzung der tertiären Base XII mit Chlorameisensäureäthylester ergibt das Carbamat XIII, dessen saure Hydrolyse zum entsprechenden 11-(3-Methylaminopropyl)-derivat XIV führt. Bei dieser Gelegenheit beschreiben wir auch die Darstellung des kristallinen Carbamats XV, das in nichtkristallisierter Form *Stach* und *Bickelhaupt*⁸ sowie unserer Arbeitsgruppe¹¹ als Zwischenprodukt zur Synthese von 11-(3-Methylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin diente.

Die beschriebenen Amine VI—VIII und XIV werden gegenwärtig vom Herrn MUDr *J. Metyš* und Frau PhMr *J. Metyšová* in der Pharmakologischen Abteilung unseres Instituts pharmakologisch getestet. Interessant scheint besonders das sekundäre Amin XIV („Norhydrothiaden“) zu sein, das stark die Reserpin-Wirkungen antagonisiert. Eine ähnliche Wirksamkeit besitzt auch das tertiäre Amin XII („Hydrothiaden“), das jedoch bereits früher^{11, 14} erwähnt wurde. Die Amine VI—VIII haben eine schwächere zentral dämpfende Wirksamkeit. Die pharmakologischen Resultate werden ausführlich an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Experimenteller Teil

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

*6,11-Dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin-11-ol (III)*

Die siedende Lösung von 5,4 g 6,11-Dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin-11-on (II)²⁻⁴ in 100 ml absol. Äthanol wurde mit 5,0 g Na reduziert. Nach Auflösen des Na wurde das Äthanol abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser und Benzol verteilt. Die Benzollösung wurde mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus einer Mischung von Äthanol und Petroläther, Schmp. 109—112°. Für dieselbe Substanz, auf anderem Wege hergestellt, fanden wir früher den Schmp. 107—108°⁴.

C₁₄H₁₂OS. Ber. C 73,64, H 5,30, S 14,05. Gef. C 74,06, H 4,99, S 13,92.

¹⁴ *Z. Bohdanecký, O. Benešová und Z. Votava, Activitas nervosa superior* 6, 171, 173, 175 (1964).

Di-(6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-äther (XVI)

Durch Eindicken der Mutterlaugen nach der Kristallisation des Alkohols III (hergestellt durch Reduktion des Ketons II mit NaBH_4 und Zersetzung des Reaktionsgemisches mit verd. H_2SO_4^4) wurde in kleiner Menge eine kristalline Substanz gewonnen, Schmp. 204—206° (nach mehreren Umkristallisationen aus Benzol und Petroläther). Das IR-Spektrum (KBr) bestätigt, daß es sich um einen Äther handelt: 1585, 1564, 1492, 1435, 1396, 1352, 1248, 1220, 1181, 1123, 1107, 1079, 1058, 1044, 760, 748 cm^{-1} .

$\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{OS}_2$. Ber. C 76,68, H 5,05, S 14,62. Gef. C 76,95, H 4,97, S 14,39.

Dieselbe Substanz wurde als Hauptprodukt bei der Reduktion des Ketons II mit LiAlH_4 und darauffolgenden Zersetzung des Reaktionsgemisches mit verd. H_2SO_4 gewonnen. Sie entsteht ferner in kleiner Menge beim Versuch einer LiAlH_4 -Hydrogenolyse des rohen Produktes der Umsetzung des Alkohols III mit p-Toluolsulfochlorid, weiter in kleiner Menge beim Versuch der Herstellung des entsprechenden Carbamats durch Einwirken von Phosgen auf den Alkohol III und durch darauffolgende Reaktion mit NH_3 , und schließlich als Nebenprodukt bei manchen Umsetzungen des rohen Chlorids V, wo sie offensichtlich als Verunreinigung vorkommt.

6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-on-oxim (IV)

Das Gemisch von 112 g Keton II^{2-4} , 52 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ und 300 ml Pyridin wurde 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Pyridin wurde im Vak. verdampft und der Rückstand mit verd. HCl vermischt. Das kristalline Produkt wurde abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert; 89,8 g (75%), Schmp. 229° u. Zers. IR-Spektrum (Nujol): 3220, 1650, 1589, 1472, 1324, 1201, 1167, 1071, 1041, 992, 926, 770, 752 und 726 cm^{-1} .

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

Gef. C 69,97, H 4,68, N 5,68, S 13,41.

6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin (I)

A. *Durch Reduktion des Oxims IV*: Die siedende Lösung von 3,0 g Oxim IV in 100 ml Essigsäure wurde portionsweise mit 10 g Zinkstaub versetzt und das Gemisch noch 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Filtrieren wurde die Lösung teilweise eingedampft und der Rückstand mit Wasser verdünnt. Das ausgeschiedene kristalline Produkt wurde abgesaugt; 2,1 g (80%), Schmp. 103—105° (Äthanol). Für das Produkt der Reduktion des Alkohols III mit Jodwasserstoff fanden wir früher¹¹ den Schmp. 101—102°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{S}$. Ber. C 79,20, H 5,70, S 15,10. Gef. C 78,94, H 5,93, S 14,97.

B. *Durch Reduktion des Ketons II*: Die Lösung von 35 g Keton II in 1200 ml Essigsäure wurde bei 50° unter Rühren innerhalb 5 Min. mit 125 g Zinkstaub versetzt und das Gemisch 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Analoge Aufarbeitung wie unter A. ergab 30 g (93%) desselben Produktes, Schmp. 103—104° (farbl. Nadeln aus Äthanol).

11-Chlor-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin (V)

Die Lösung von 8,0 g Alkohol III in 100 ml absol. Benzol wurde 30 Min. mit wasserfr. HCl gesättigt. Die entstandene trübe Lösung wurde mit CaCl_2 getrocknet und das Benzol im Vak. verdampft. Der Rückstand kristallisierte beim Stehen; 7,8 g (91%), Schmp. 81—82° (Cyclohexan).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClS}$. Ber. C 68,14, H 4,49, S 13,00, Cl 14,37.

Gef. C 68,29, H 4,35, S 12,93, Cl 14,10.

11-Piperidino-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin (VI)

Die Lösung von 6,0 g Chlorid V in 12 ml Piperidin wurde 4 Tage bei Zimmertemp. stehen gelassen. Das Gemisch wurde dann zwischen 30 ml Wasser und 30 ml Benzol verteilt, die Benzol-Phase mit Wasser gewaschen und die Base mit 15proz. HCl ausgeschüttelt. Durch Alkalisieren mit wäßr. NH_3 wurde die Base wieder freigesetzt, mit Benzol extrahiert und nach dem Verdampfen des Extraktes durch äther. HCl in das *Hydrochlorid* verwandelt; 5,9 g (73%), Schmp. 198—200° (Äthanol—Äther).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NS} \cdot \text{HCl}$. Ber. C 68,76, H 6,68, S 9,66, Cl 10,68.
Gef. C 68,96, H 6,80, S 9,43, Cl 10,70.

11-(4-Methylpiperazino)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin (VII)

Das Gemisch von 7,4 g Chlorid V, 30 ml absol. Benzol, 4,2 g wasserfr. K_2CO_3 und 6,7 g N-Methylpiperazin wurde 2 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt und dann 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde filtriert, die Lösung mit Wasser gewaschen und die Base mit 15proz. HCl extrahiert. Die saure Lösung wurde mit 40proz. wäßr. NaOH behandelt, die Base mit Benzol extrahiert, der Extrakt getrocknet und über 50 g Aluminiumoxid (Akt. II) filtriert. In der ersten Fraktion des Filtrats wurde in kleiner Menge (0,4 g) der Äther XVI aufgefunden. Weiter wurden 4,55 g Rohbase gewonnen, die durch Neutralisation mit Maleinsäure in Aceton—Äther das *Maleat* (kristallisiert mit 1 Mol Aceton) lieferte, Schmp. 182—184° (Aceton—Äther), wobei die Substanz bei 96—100° das Kristall-Lösungsmittel offensichtlich verliert.

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$. Ber. C 64,45, H 6,66, N 5,78, S 6,60.
Gef. C 64,27, H 6,78, N 6,16, S 6,88.

11-(2-Diäthylaminoäthylamino)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin (VIII)

Die Lösung von 7,4 g Chlorid V in 15 ml 2-Diäthylaminoäthylamin wurde 1 Stde. auf 120° erhitzt, nach teilweiser Abkühlung zwischen Wasser und Benzol verteilt, die Benzollösung abgetrennt und mit 3*n*-HCl durchgeschüttelt. Es kam dabei zur Ausscheidung des wenig löslichen *Dihydrochlorids*; 7,7 g (64%), Schmp. 208—213° u. Zers. (Äthanol—Äther).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S} \cdot 2 \text{HCl}$. Ber. C 60,14, H 7,07, S 8,03, Cl 17,75.
Gef. C 59,71, H 7,02, S 7,83, Cl 17,86.

11-Phthalimido-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin (IX)

Die Mischung von 5,0 g Chlorid V, 3,8 g Phthalimidkalium und 30 ml Dimethylformamid wurde 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Filtration mit Aktivkohle wurde das Filtrat zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Benzol extrahiert und der Extrakt erneut eingedampft. Der ölige Rückstand (6,95 g) konnte erst nach Chromatographieren an 150 g Aluminiumoxid (Akt. II) zum Kristallisieren gebracht werden (Eluieren mit Benzol), Schmp. 133—136° (Äthanol).

$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$. Ber. C 73,94, H 4,23, N 3,92.
Gef. C 73,97, H 4,25, N 3,88.

11-Amino-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin (X)

Das Gemisch von 1,0 g Substanz IX, 0,1 g Hydrazinhydrat und 20 ml Äthanol wurde 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt und mit siedender 3*n*-HCl hydroly-

siert. Die saure Lösung wurde nach Abkühlen und Filtration mit wäBr. NH_3 alkalisiert. Es schied sich 0,2 g kristalliner Base aus, Schmp. 149—150° (wäBr. Äthanol).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NS}$. Ber. C 73,99, H 5,77. Gef. C 74,57, H 6,02.

11-Cyan-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin (XI)

Das Gemisch von 12,3 g Chlorid V, 9,0 g Silbercyanid und 120 ml absol. Benzol wurde 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde abgesaugt und das Filtrat im Vak. eingedampft. Der Rückstand (2,1 g) kristallisierte aus Äthanol, Schmp. 130—132°. IR-Spektrum (KBr): 2240, 1590, 1492, 1472, 1435, 1400, 1245, 1220, 1180, 1062, 1044, 945, 770, 753, 744 cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NS}$. Ber. C 75,93, H 4,67, N 5,90, S 13,49.
Gef. C 75,97, H 4,89, N 5,81, S 13,46.

11-(3-Dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin (XII)

A. Durch Reduktion von 11-(3-Dimethylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-ol mit Jodwasserstoff: Die Reduktion von 555 g des genannten tert. Alkohols⁴ wurde durch Anwendung des von uns früher beschriebenen Verfahrens¹¹ durchgeführt. Nach Absaugen des roten Phosphors und Abkühlen des Filtrats kristallisierten 492 g *Hydrojodid* der gewünschten Substanz aus, Schmp. 205—206° (Essigsäure).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NS} \cdot \text{HJ}$. Ber. C 53,65, H 5,69, N 3,29, S 7,54, J 29,83.
Gef. C 53,65, H 5,59, N 3,33, S 7,55, J 30,02.

Durch Zersetzung der ganzen Menge des Hydrojodids mit 40proz. NaOH-Lösung, Äther-Extraktion und übliche Aufarbeitung des Extrakts wurden 332,5 g *Base* gewonnen, Sdp.₁ 170—175°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NS}$. Ber. C 76,73, H 7,80, N 4,71. Gef. C 76,78, H 7,60, N 4,58.

Das *Pikrat* wurde in üblicher Weise hergestellt, Schmp. 177° (Aceton—Äthanol).

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$. Ber. C 57,03, H 4,98, S 6,09.
Gef. C 56,90, H 4,71, S 6,37.

Neutralisation der destill. Base mit HCl in absol. Äther ergab das *wasserfreie Hydrochlorid*, Schmp. 198—200° (Äthanol—Äther).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NS} \cdot \text{HCl}$. Ber. C 68,34, H 7,24, Cl 10,62.
Gef. C 68,18, H 7,12, Cl 10,40.

Früher beschrieben wir¹¹ die Herstellung eines Hydrochlorids vom Schmp. 174° (Aceton), das analytisch dem Hemihydrat entsprach.

B. Durch Reduktion des 11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin mit Jodwasserstoff: Das Gemisch von 16,6 g des Hydrochlorids der genannten olefinischen Base⁴, 50 ml 48proz. HJ (stabilisiert durch Zusatz einer geringen Menge Calciumhypophosphit) und 6,2 g rotem Phosphor wurde unter Einleiten von N_2 auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und innerhalb 20 Min. mit 50 ml Acetanhydrid versetzt. Das Erhitzen wurde noch 2 Stdn. fortgesetzt, das Gemisch wurde filtriert, das Filtrat im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit 10*n*-NaOH alkalisiert. Das Gemisch wurde warm mit Benzol extrahiert, der Extrakt mit K_2CO_3 getrocknet und die Base destilliert; 11,35 g (76%), Sdp._{1,5} 188°.

Durch Neutralisation dieser Base mit Chlorwasserstoff in Äther und Kristallisation des Produktes aus Aceton wurde das *Hydrochlorid* mit dem Schmp. 112° (wird weich ab 107°) gewonnen, das analytisch dem *Monohydrat* entspricht. Das IR-Spektrum (Nujol) bestätigt, daß es sich um eine weitere solvatisierte Form des Hydrochlorids der Base XII handelt: 3488, 3420, 2650, 2465, 1628, 1483, 1421, 1161, 1042, 1010, 964, 773, 758 cm^{-1} .

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NS} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 64,84, H 7,44, N 3,98, S 9,11, Cl 10,07.
Gef. C 64,91, H 7,49, N 4,12, S 9,00, Cl 10,40.

C. Aus dem Chlorid V: Aus 2,4 g Mg, 12,2 g 3-Dimethylaminopropylchlorid, einem Körnchen Jod und 0,3 ml Äthylbromid in 45 ml absol. Äther und 30 ml Tetrahydrofuran wurde die Grignard-Lösung bereitet. Das Gemisch wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, abgekühlt, mit einer Lösung von 12,3 g Chlorid V in 140 ml Äther tropfenweise versetzt und weitere 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde mit einer gesätt. NH_4Cl -Lösung zersetzt, die organische Phase wurde abgetrennt und im Vak. eingedampft. Aus dem Rückstand wurde der basische Anteil in 15proz. HCl aufgenommen, dann durch Alkalisieren wieder freigesetzt und destilliert; 8,15 g (55%), Sdp._{0,2} 170°.

Zum Zweck der Charakterisierung wurde das *Pikrat* hergestellt, Schmp. 176° (Aceton—Äthanol), das mit dem unter A. beschriebenen Produkt identisch ist.

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$. Ber. N 10,64. Gef. N 10,40.

11-(3-N-Carbäthoxy-N-methylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin
(XIII)

Die siedende Lösung von 12,3 g Chlorameisensäureäthylester in 50 ml absol. Benzol wurde innerhalb 20 Min. mit einer Lösung von 17,0 g Base XII in weiteren 50 ml Benzol versetzt und das Gemisch unter Rühren 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde mit 20proz. H_2SO_4 gewaschen, die Benzol-Lösung getrocknet und destilliert; 16,55 g (82%), Sdp._{0,5} 215—220°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$. Ber. C 70,96, H 7,09, N 3,94, S 9,01.
Gef. C 71,34, H 7,15, N 4,09, S 8,86.

11-(3-Methylaminopropyl)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin (XIV)

Das Gemisch von 13,1 g Carbamat XIII, 80 ml Essigsäure und 30 ml 48proz. HBr wurde 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die flüchtigen Anteile wurden bei vermindertem Druck verdampft und der Rückstand nach Vermengen mit Wasser mit 15proz. NaOH alkalisiert. Dann wurde mit CHCl_3 extrahiert, der Extrakt getrocknet und destilliert; 8,2 g (71,5%), Sdp._{0,2} 170—176°.

Neutralisation mit HCl in Äther lieferte das *Hydrochlorid*, Schmp. 183—185° (Äthanol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NS} \cdot \text{HCl}$. Ber. C 67,58, H 6,93, S 10,02, Cl 11,08.
Gef. C 67,27, H 6,73, S 9,60, Cl 11,02.

11-(3-N-Carbäthoxy-N-methylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin (XV)

Das rohe ölige Produkt, das wir früher¹¹ durch Umsetzung von 11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin⁴ mit Chloramei-

sensäureester in Benzol hergestellt hatten, kristallisierte nach längerer Zeit, Schmp. 82—84° (Cyclohexan).

$C_{21}H_{23}NO_2S$. Ber. C 71,35, H 6,56, N 3,96.
Gef. C 70,97, H 6,38, N 3,95.

Die analytischen Bestimmungen wurden in der Analytischen Abteilung unseres Instituts (Vorstand Dipl.-Ing. *J. Körbl*) von Herrn *K. Havel*, Fr. *J. Komancová*, Fr. *V. Šmídová*, Fr. *E. Dvořáková* und Fr. *M. Aiznerová* durchgeführt. Die IR-Spektren wurden unter Verwendung des Zeiss-Spektrophotometers UR-10 von Herrn Dr. *E. Svátek* registriert und interpretiert.