

122. Synthese einiger Thioxanthen-Derivate

von O. Schindler, H. Lehner, W. Michaelis und J. Schmutz

Herrn Professor A. v. MURALT zum 60. Geburtstag gewidmet

(6. III. 63)

In einer Reihe von pharmakologisch geprüften neuen Thioxanthen-Derivaten zeigte 9-[(N-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen-hydrochlorid (VI-Hydrochlorid) (*Methixen*)¹⁾²⁾³⁾ Eigenschaften, die die Substanz zur Behandlung des PARKINSON'schen Syndroms geeignet erscheinen liessen⁴⁾. Im Zusammenhang mit der klinischen Erprobung der Substanz interessierte auch der Metabolismus im Versuchstier und am Menschen.

Beim Säugetier ist bisher nach biochemischen Umwandlungsprodukten von Thioxanthen-Derivaten im Falle des *Bilharzia*-Chemotherapeuticums *Miracil D*⁵⁾ [1-(β -Diäthylamino-äthyl-amino)-4-methyl-thioxanthon] und des Neurolepticums *Chlorprothixen* (*trans*-Isomeres von 2-Chlor-9-(dimethylamino-propyliden)-thioxanthen-hydrochlorid²⁾) gesucht worden. Im Laufe der Untersuchungen des Stoffwechsels von *Miracil D* liess sich ein Chromopeptid isolieren, das *Miracil D*-Sulfoxid enthielt⁶⁾. Von *Chlorprothixen* wurde beim Menschen und bei der Ratte bisher als einziger identifizierbarer Metabolit das entsprechende Sulfoxid gefasst⁷⁾. Die analoge biologische Oxydation eines Ring-Schwefels zum Sulfoxid wurde bei einigen Phenothiazin-Derivaten beobachtet⁸⁾. In der Phenothiazin-Reihe konnte auch die Oxydation des Schwefels zur Sulfon-Stufe sichergestellt werden⁹⁾.

Ausser diesen am Schwefelatom einsetzenden Oxydationen war die Bildung von Aminoxiden in Betracht zu ziehen. Die biologische Oxydation von tertiären Aminen zu Aminoxiden wurde z. B. von FISHMAN, GOLDENBERG und Mitarb. am *Chlorpromazin*¹⁰⁾ und *Imipramin*¹¹⁾ beim Menschen gefunden.

¹⁾ Wirksubstanz von *Tremaril*® WANDER.

²⁾ P. V. PETERSEN, N. LASSEN, T. HOLM, R. KOPF & I. MØLLER-NIELSEN, *Arzneimittel-Forsch.* 8, 395 (1958).

³⁾ R. CAVIEZEL, E. EICHENBERGER, F. KÜNZLE & J. SCHMUTZ, *Pharmaceut. Acta Helv.* 33, 447 (1958).

⁴⁾ R. CAVIEZEL, E. EICHENBERGER, H. KIDDER, H. LAUENER & G. STILLE, *Arch. int. Pharmacodyn.* 141, 331 (1963).

⁵⁾ H. MAUSS, *Naturwiss.* 33, 253 (1946); *Chem. Ber.* 81, 19 (1948).

⁶⁾ R. GÖNNERT, *Bull. World Health Organ.* 25, 702 (1961).

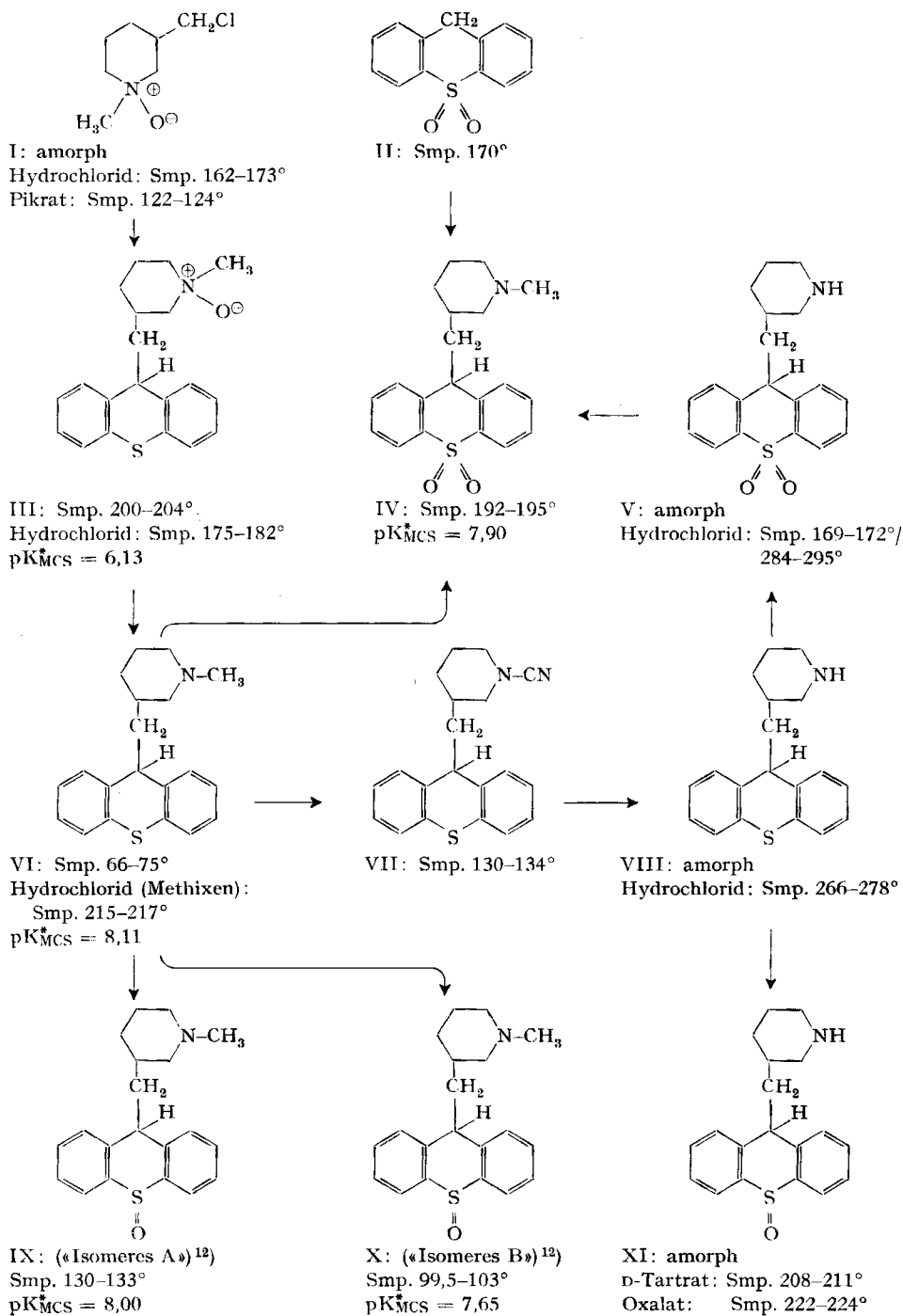
⁷⁾ L. S. ALLGÉN, B. JÖNSSON, B. NAUCKHOFF, M. L. ANDERSEN, I. HUUS & I. MØLLER NIELSEN, *Experientia* 16, 325 (1960).

⁸⁾ P. T. WILLIAMS, *Detoxication Mechanisms*, 2nd ed., London 1959, p. 546, 547, 663–666; frühere Literatur daselbst; C. J. CARR, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 96, 170 (1962).

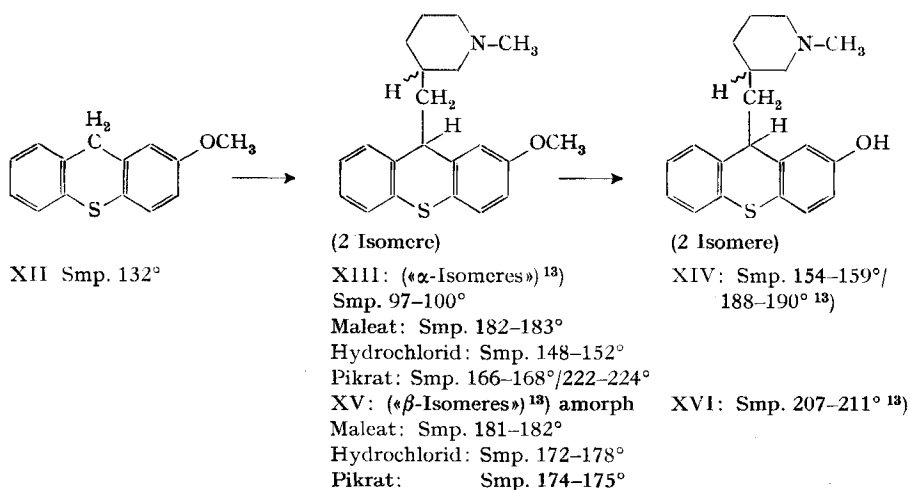
⁹⁾ K. ZEHNDER, F. KALBERER, W. KREIS & J. RUTSCHMANN, *Biochem. Pharmacology* 11, 535 (1962).

¹⁰⁾ V. FISHMAN, A. HEATON & H. GOLDENBERG, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 109, 548 (1962).

¹¹⁾ V. FISHMAN & H. GOLDENBERG, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 110, 187 (1962).



¹²⁾ Vgl. hierzu die Stereoformeln Fig. 1.



Die Angaben bei den Formel-Nummern beziehen sich auf die freien Basen. Darunter sind die Smp. der hergestellten Salze angegeben.

pK_{MCS}^* : scheinbare Dissoziationskonstanten, gemessen in 80-Gew. proz. Methylcellosolve in Wasser; Standardfehler $\pm 0,05$ pK_{MCS}^* , vgl. W. SIMON, G. H. LYSSY, A. MÖRIKOFER & F. HEILBRONNER, Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve/Wasser, Juris-Verlag, Zürich 1959, sowie Band II (P. F. SOMMER & W. SIMON), Juris-Verlag, Zürich 1961.

Als Stoffwechselprodukt von *Methixen* mit unverändertem Thioxanthen-Gerüst waren somit das Demethylierungsprodukt VIII, die Sulfoxide IX (bzw. X) und XI, die Sulfone IV und V sowie das Aminoxid III in Betracht zu ziehen. Wir beschreiben im folgenden die Synthese der erwähnten Derivate. Um Vergleichsmöglichkeiten mit evtl. biochemischen Hydroxylierungsprodukten zu haben, synthetisierten wir auch das Phenol XIV bzw. XVI¹⁴⁾.

Für die Herstellung des *Desmethyl-Derivates* VIII hat sich der v. BRAUN-Abbau der Base VI von *Methixen* gut bewährt. Das aus VI mittels der Reaktion mit Bromcyan erhaltene krist. Cyanamid VII gab bei der Verseifung mit Salzsäure das krist. HCl-Salz der Desmethylbase VIII; die letztere konnte bisher nicht kristallin erhalten werden; ihre Konstitution folgt aus der Remethylierung zu VI.

Die Oxydation von *Methixen* (VI-Hydrochlorid) in Eisessig mit H_2O_2 bei 20° führte zu einem Gemisch. Aus diesem liess sich das Ausgangsmaterial VI auf Grund der Löslichkeit des HCl-Salzes in Chloroform abtrennen. Aus den in Chloroform unlöslichen, in Wasser löslichen Hydrochloriden wurden die Basen in Freiheit gesetzt. Das kristallisierte Produkt gab Analysenwerte, die auf das erwartete Oxid passten. In der Dünnschichtchromatographie sowie papierchromatographisch liessen sich deutlich

¹³⁾ Die die beiden Isomeren charakterisierende Lage der H-Atome am C-9 des Thioxanthen-Ringes und am Piperidin-Kern ist durch Wellenlinien als nicht bekannt angedeutet.

¹⁴⁾ Über den Metabolismus von *Methixen* und die Identifizierung einiger der hier beschriebenen Thioxanthen-Derivate wird an anderer Stelle berichtet¹⁵⁾.

¹⁵⁾ H. AEBI, J. QUITT & E. LAUBER, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. (im Druck); H. LAUBER, H. LEHNER & O. SCHINDLER, in Vorbereitung; H. AEBI, E. LAUBER, H. LEHNER & W. MICHAELIS, in Vorbereitung.

zwei Komponenten nachweisen. Die präparative Trennung gelang durch Papierchromatographie. Beide Komponenten konnten in einheitlichen Kristallen gefasst werden: Es handelt sich um Isomere der erwarteten Zusammensetzung $C_{20}H_{23}ONS$.

Das in der Dünnschichtchromatographie langsamer laufende «Isomere A» überwog im Gemisch. Im IR.-Spektrum (KBr) zeigte A bei 1020 cm^{-1} die charakteristische intensive Absorptionsbande der Sulfoxidgruppierung. In CCl_4 -Lösung wurde das S–O-Maximum nach 1035 cm^{-1} verschoben; die Substanz zeigte unter diesen Bedingungen keine HO-Absorption. Der pK_{MCS}^* -Wert war 8,00; im Vergleich hiezu war der pK_{MCS}^* -Wert von VI 8,11. Im Protonen-Resonanz-Spektrum von VI erscheint das Signal der aromatischen Protonen als ein vielfach aufgespaltenes Multiplett ($2,75\tau$). Die Sulfoxid-Gruppierung bewirkt eine weitere Aufspaltung dieses Signales in 3 Bandengruppen ($2,10\tau$; $2,50\tau$; $2,70\tau$). Das UV.-Spektrum ist in Fig. 2 wiedergegeben.

Im IR.-Spektrum (KBr) des im Chromatogramm rascher wandernden «Isomeren B» war die S–O-Bande nach höheren Frequenzen (1040 cm^{-1}) verschoben und gegenüber der entsprechenden Bande des «Isomeren A» abgeschwächt. Das NMR.-Spektrum zeigte wie im Falle des Isomeren A eine Aufspaltung des Signales der aromatischen Protonen in drei Multipletts ($2,00\tau$; $2,55\tau$; $2,72\tau$). Auffallend war der gegenüber dem Isomeren A tiefere pK_{MCS}^* -Wert von 7,65; UV.-Spektrum vgl. Fig. 2.

Auf Grund dieser analytischen Daten handelt es sich bei den beiden beschriebenen Substanzen um zwei isomere Sulfoxide, IX und X, die sich, wie aus Modellbetrachtungen ersichtlich ist (vgl. Fig. 1), in der relativen Lage ihrer S–O-Bindung zur ([N-Methyl-3-piperidyl]-methyl)-Gruppierung an C-9 des Thioxanthen-Ringes unterscheiden¹⁶⁾. Eine Zuordnung zu den beiden Stereoisomeren auf Grund des Unterschiedes der Basenstärken ist bis jetzt wohl noch kaum möglich. Zwar wird dasjenige Isomere die schwächere Base sein, bei dem die Wechselwirkung mit der Sulfoxidgruppierung grösser ist. Doch fehlen zur Abschätzung dieser Wechselwirkung Anhaltspunkte über die bevorzugte Konstellation der Molekel. Somit kann auch der Feldeffekt nur ungenau berechnet werden, da sowohl der Abstand als auch die Beiträge der Dielektrizitätskonstanten des Mediums zwischen den beiden funktionellen Gruppen unsicher sind.

Die analoge Oxydation des Desmethyl-Derivates VIII mit Peressigsäure lieferte das Sulfoxid XI, das als Base nicht kristallisierte, hingegen als D-Tartrat und Oxalat charakterisiert werden konnte. Beide Salze zeigten in der Dünnschichtchromatographie neben einer Hauptkomponente eine mit DRAGENDORFF-Reagens schwächer

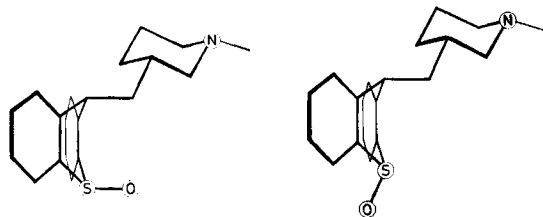


Fig. 1. Sterische Anordnung der Sulfoxide IX bzw. X

¹⁶⁾ Wir nehmen an, dass auch die Wechselwirkung zwischen dem Piperidin-Stickstoff und der Sulfoxid-Gruppe der Grund für die Verschiebung der S–O-Absorptionsbande im IR.-Spektrum des B-Isomeren (X) ist.

angefärbte Begleitsubstanz. Wir vermuten, dass sich auch in diesem Falle bei der Oxydation zwei stereoisomere Sulfoxide gebildet haben. Versuche zur Trennung der beiden Komponenten wurden nicht durchgeführt.

Das *Sulfon IV* wurde auf zwei Wegen hergestellt: Alkylierung von Thioxanthen-5-dioxid (II)¹⁷⁾ mit N-Methyl-3-chlormethyl-piperidin in Gegenwart von Phenyl-natrium führte zu einem Reaktionsprodukt, dem auf Grund der Analyse die Konstitution IV zukommt. IV wurde ebenfalls bei der Oxydation des Hydrochlorides von VI in Eisessig mit H_2O_2 bei 100° erhalten.

Nach dieser zweiten Methode wurde auch das Desmethyl-Derivat V ausgehend von VIII hergestellt. Seine Konstitution folgt aus der Methylierung zu IV.

Als Vertreter *hydroxylierter Derivate* wurden die diastereoisomeren Phenole XIV und XVI aus 2-Methoxythioxanthen³⁾ (XII) synthetisiert. Dessen Anion, gebildet durch Umsatz in Benzol mit Phenyl-natrium, lieferte mit N-Methyl-3-chlormethyl-piperidin nach der früher³⁾ beschriebenen Methode ein Diastereoisomeren-Gemisch, deren Maleate sich trennen liessen. Das in Aceton schwerer lösliche Maleat bezeichnen wir als α -Form und das leichter lösliche als β -Form. Die freie Base der α -Form konnte in Kristallen gefasst werden, während die β -Form bisher amorph blieb. Beide Formen wurden als Hydrochloride und Pikrate charakterisiert, wobei die Schmelzpunkte der HCl-Salze besonders charakteristisch sind. Diese beiden Hydrochloride wurden mit Pyridin-hydrochlorid bei 200° zu den isomeren Basen XIV und XVI $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ONS}$ entmethyliert, die beide kristallisierten. Sie waren Methoxyl-frei, zeigten jedoch für die Konstitutionen XIV und XVI ungewöhnliche Eigenschaften, indem sie sich nicht in 2N NaOH lösten und auch mit FeCl_3 negative Reaktion gaben. Da in XIV bzw. XVI die *para*-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe substituiert ist, war die GIBBS-Reaktion in der Ausführungsmodifikation nach KING¹⁸⁾ erwartungsgemäss negativ. Mit Diazomethan reagierte keines der beiden Isomeren. Das β -Isomere bildete mit Pyridin-Acetanhydrid ein amorphes basisches Acetylierungsprodukt. Für die Konstitutionen XIV bzw. XVI sprechen neben der Analyse die IR.-Spektren. In Chloroform zeigten beide Präparate zwischen 3400–3100 cm^{-1} die stark verbreiterte Absorptionsbande einer assoziierten Hydroxylgruppe. Weitere physikalisch-chemische Untersuchungen wurden am α -Isomeren XIV durchgeführt.

Dieses wurde in Methylcellosolve sowohl mit HCl als auch mit Tetramethylammoniumhydroxid titriert. Im ersteren Falle wurde das pK_{MCS}^* der tertiären Aminogruppe bei 8,06 (VI zeigte unter den gleichen Bedingungen den Wert 8,11) gefunden. Bei der Titration mit Tetramethylammoniumhydroxid war es nicht möglich, den pK_{MCS}^* -Wert der sauren Gruppierung genau zu erfassen; es konnte lediglich festgestellt werden, dass er grösser als 11 sein muss.

Das *Aminoxid III* liess sich nicht durch Oxydation von VI mit Peressigsäure erhalten, weil die Diphenylsulfid-Gruppierung vor der tertiären Amin-Gruppe angegriffen wurde. Wir oxydierten deshalb 3-Chlormethyl-N-methyl-piperidin mit Wasserstoffperoxid in wässrigem Methanol zu I; nach 3 Tagen bei 20° war die 1 Äquivalent Sauerstoff entsprechende Menge Wasserstoffperoxid verbraucht. Das Aminoxid I

¹⁷⁾ T. P. HILDITCH & S. SMILES, J. chem. Soc. 99, 145 (1911); E. A. FEHNEL, J. Amer. chem. Soc. 71, 1063 (1949).

¹⁸⁾ F. E. KING, T. J. KING & L. C. MANNING, J. chem. Soc. 1957, 563.

konnte nicht kristallisiert werden, bildete aber ein krist. Pikrat $C_{13}H_{17}O_8N_4Cl$ und ein krist. Hydrochlorid $C_7H_{15}ONCl_2$ der erwarteten Zusammensetzung. Das Hydrochlorid von I wurde mit Thioxanthen in flüssigem Ammoniak mit Na-Amid kondensiert. Es bildete sich ein Gemisch von Basen, in dem sich chromatographisch mittels DRAGENDORFF-Reagens mindestens 5 Komponenten nachweisen liessen. Die Hauptkomponente liess sich in einheitlichen Kristallen fassen; diese lieferten ein krist. HCl-Salz, dessen Analyse und pK_{MCS}^* -Wert (6,13) der erwarteten Konstitution III entsprachen. Ausserdem führte die Reaktion mit PCl_3 in Chloroform¹⁹⁾ zu VI.

Aus den Mutterlaugen der Kristallisation von III liess sich nach Ansäuern mit alkoholischer Salzsäure ein krist. Hydrochlorid isolieren, das sich nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, Analyse und IR.-Spektrum als identisch mit dem Hydrochlorid des Desmethyl-Derivates VIII erwies²⁰⁾.

Wir danken Herrn PD Dr. W. SIMON, ETH, Zürich, für die Aufnahme der NMR.-Spektren sowie für die Bestimmung der scheinbaren Dissoziationskonstanten. Ausserdem danken wir ihm für anregende Diskussionen über die Interpretation dieser physikalisch-chemischen Resultate.

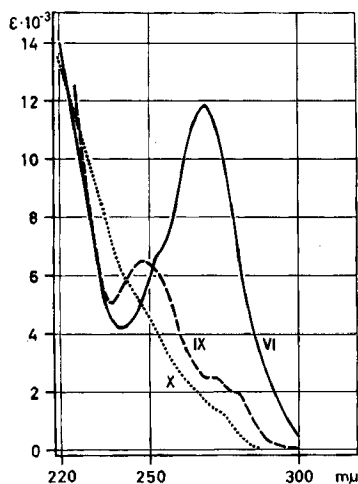


Fig. 2. UV.-Absorptionsspektren in abs. Alkohol

Kurve VI: 9-[(N-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen (VI); Maximum bei 269μ , $\epsilon = 11580$.

Kurve IX: Isomeres A von 9-[(N-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen-10-oxid (IX); Maxima bei 249μ $\epsilon = 6560$; 273μ $\epsilon = 2600$.

Kurve X: Isomeres B von 9-[(N-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen-10-oxid (X).

¹⁹⁾ E. OCHIAI, J. organ. Chemistry 18, 534 (1953).

²⁰⁾ Die Spaltung von tertiären Aminoxiden in sekundäres Amin und Aldehyd unter sauren Bedingungen oder durch Erhitzen wurde bisher an Trimethylaminoxid²¹⁾ und N-Äthyl- und N-Methyl-tetrahydrochinolin-oxid²²⁾ beobachtet. N-Äthyl-piperidin-N-oxid ging unter diesen Bedingungen in Äthylen und δ -Amino-valeraldehyd über²³⁾, vgl. auch ²⁴⁾.

²¹⁾ W. R. DUNSTAN & E. GOULDING, Trans. chem. Soc. 69, 839 (1896); 71, 573 (1897); 75, 793, 1004 (1899).

²²⁾ YA., YA. DODONOW, J. gen. Chemistry USSR. 14, 960 (1944); Chem. Abstr. 39, 4612 (1945).

²³⁾ W. WERNICK & R. WOLFFENSTEIN, Ber. deutsch. chem. Ges. 31, 1553 (1898).

²⁴⁾ C. C. J. CULVENOR, Rev. pure. appl. Chemistry 3, 83 (1953).

Experimenteller Teil²⁵⁾

Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt, die Sdp. sind unkorrigiert.

a) *Desmethyl-Derivat VIII aus VI.* – 9-[(*N*-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen-Base (VI). Aus dem käuflichen Hydrochlorid²³⁾ (Methixen) wurde die Base mit verd. NaOH freigelegt und mit Äther ausgeschüttelt. Der nach längerem Stehen kristallisierte Ätherrückstand ergab, mehrmals aus Äther-Petroläther umkristallisiert, farblose, prismatische Kristalle vom Smp. 66–75°.

C₂₀H₂₃NS (309,45) Ber. C 77,62 H 7,49 S 10,36% Gef. C 77,87 H 7,43 S 10,25%

9-[(*N*-Cyano-3-piperidyl-methyl)-thioxanthen (VII). Zu einer siedenden Lösung von 59 g (0,56 Mol) Bromcyan in 500 ml Benzol gab man im Verlauf einer Std. 154,7 g (0,5 Mol) 9-[(*N*-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen (VI) in 1,5 l Benzol und erhitzte noch 1 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wurde die organische Phase mit verd. Salzsäure und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand ergab aus Aceton-Äther 145 g VII in farblosen prismatischen Kristallen vom Smp. 130–134°.

C₂₀H₂₀N₂S (320,44) Ber. C 74,96 H 6,29 N 8,74% Gef. C 74,97 H 6,12 N 8,79%

9-[(3-Piperidyl)-methyl]-thioxanthen (VIII). 70 g Cyanamid VII erhitzte man 20 Std. mit 700 ml konz. Salzsäure unter Rückfluss. Der entstandene Kristallbrei wurde gut abgekühlt, abgutscht, je 2mal mit eiskaltem Isopropanol und Äther gewaschen und getrocknet (65 g). Aus Methanol-Isopropanol kurze, prismatische Nadeln, Smp. 266–278° (Zers. und Sublimation).

C₁₉H₂₂NCIS (331,90) Ber. C 68,75 H 6,68 Cl 10,68% Gef. C 68,45 H 6,62 Cl 10,59%

Die aus dem Hydrochlorid wie üblich bereitete freie Base VIII konnte nicht kristallisiert werden.

Remethylierung von VIII zu VI: 15,3 g amorphes VIII (0,05 Mol) wurden in 100 ml abs. Dioxan gelöst und mit 3,6 g Methyljodid (0,025 Mol) in 10 ml abs. Dioxan 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Äther und 2*N* Sodalösung aufgeteilt. Die mit Wasser gewaschene Äther-Lösung wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 ml Acetanhydrid und 30 ml Pyridin gelöst und 30 Min. auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Äther-Lösung 2mal mit Wasser gewaschen und 4mal mit 2*N* HCl ausgezogen. Die vereinigten salzsauren Lösungen wurden mit 30-proz. Natronlauge alkalisch gestellt und 2mal ausgeäthert. Die mit Wasser gewaschene, über Na₂SO₄ getrocknete Äther-Lösung wurde eingedampft und der Rückstand destilliert, Sdp. 160–175°/0,07 Torr. Das aus dem Destillat nach üblicher Methode erhaltene Hydrochlorid ergab aus Isopropanol-Äther insgesamt 5,2 g Kristalle vom Smp. 215–217°; Misch-Smp. mit dem Hydrochlorid von VI ohne Depression.

b) *Stereoisomere.* – 9-[(*N*-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen-10-oxide (IX und X). Eine Lösung von 7,0 g 9-[(*N*-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen-hydrochlorid (= VI – Hydrochlorid) in 40 ml Eisessig wurde mit 5,7 ml 30-proz. H₂O₂ versetzt und 3 Std. bei 20° gehalten. Hierauf liess man sie unter Kühlung in soviel vorgekühlte 50-proz. KOH langsam einfließen, dass am Schluss das pH = 11 war. Die wässrige Lösung wurde 4mal mit Chloroform ausgeschüttelt und die vereinigten Chloroformlösungen der Reihe nach mit 30 ml 2*N* HCl; 20 ml 2*N* HCl und 20 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (4,5 g) gab aus Methanol-Äther 4,0 g Ausgangsmaterial, Smp. 208–211°. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit Ammoniak alkalisch gestellt und 4mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen wurden 2mal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (2,3 g) gab aus Aceton-Hexan farblose Prismen des Gemisches IX und X vom Smp. 128–131°.

C ₂₀ H ₂₃ ONS	Ber. C 73,80	H 7,12	O 4,92	N 4,30	S 9,85%
(325,45)	Gef. „ 73,97	„ 7,06	„ 5,35 (5,22)	„ 4,29	„ 9,82%

²⁵⁾ Wir danken den Herren H. HÄNNI und F. KÜNZLE für ihre wertvolle Unterstützung bei der Durchführung der Versuche. Die Trennung der stereoisomeren Sulfoxide durch präparative Papierchromatographie verdanken wir Frl. K. IM HOF.

Präparative Trennung der beiden stereoisomeren Sulfoxide IX und X: 90 mg Misch-Kristalle vom Smp. 128–131°²⁶⁾ wurden in 0,72 ml Formamid-Methanol-(1:4 (v/v)) gelöst. Diese Lösung wurde auf 9 28 cm breiten Bogen von SCHLEICHER & SCHÜLL-2043-b-Papier gleichmässig auf der Startlinie verteilt und dann chromatographiert. Die Papiere waren mit einer Lösung von 25 ml Formamid, 4,0 g Ammoniumformiat und 2 ml Diäthylamin in 75 ml Methanol imprägniert. Als mobile Phase diente Toluol-Chloroform (7:3), das mit der zur Imprägnierung der Papiere verwendeten Lösung gesättigt war. Die Zonen wurden auf ausgeschnittenen Streifen mit DRAGENDORFF-Reagens lokalisiert²⁷⁾. Die ausgeschnittenen Zonen II und III wurden mit je 200 ml 0,02N methanolischer HCl bei 20° eluiert. Die im Vakuum konzentrierten Eluate wurden alkalisch gestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen, über Na₂SO₄ getrockneten Auszüge gaben aus Zone II 65 mg und aus Zone III 13 mg Rückstand.

Die 65 mg Substanz aus Zone II gaben aus Aceton-Äther bei –5° 31 mg zu Drusen angeordnete Prismen, Smp. 130–133°; nach erneutem Umkristallisieren aus Aceton-Äther (1:1) Smp. 135–138° («Isomeres A»; IX).

C ₂₀ H ₂₃ ONS	Ber. C 73,80	H 7,12	N 4,30	S 9,85%
(325,45)	Gef. „ 74,01	„ 7,19	„ 4,38	„ 9,80%

Die Ausbeute an Kristallen aus der Zone III variierte in verschiedenen Ansätzen. Die oben erwähnten 13 mg lieferten aus Äther bei –5° 1 mg Prismen, Smp. 93–99°. Ein analoges Präparat aus einem grösseren Ansatz lieferte aus Äther-Hexan farblose Klötze, Smp. 99,5–103° («Isomeres B»; X).

C ₂₀ H ₂₃ ONS	Ber. C 73,80	H 7,12	N 4,30	S 9,85%
(325,45)	Gef. „ 73,65	„ 7,14	„ 4,26	„ 9,85%

c) 9-[3-Piperidyl-methyl]-thioxanthen-10-oxid (XI). 2,2 g 9-[3-Piperidyl-methyl]-thioxanthen-hydrochlorid (VIII) vom Smp. 266–278° wurden in 60 ml Eisessig gelöst, mit 1,8 ml 30-proz. H₂O₂ versetzt und 2 Std. bei 20° stengelassen. Nach Zusatz von 1 ml 38-proz. NaHSO₃-Lösung wurde ca. die Hälfte des Eisessigs im Vakuum abdestilliert und die konzentrierte Lösung unter äusserer Kühlung in soviel vorgekühltes 50-proz. KOH langsam einfliessen gelassen, dass das pH am Schluss = 11 war. Die alkalische Lösung wurde 4mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Lösungen wurden 2mal mit je 15 ml 2N HCl, 1mal mit 15 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft; Rückstand 1,11 g; aus Methanol-Äther 750 mg Ausgangsmaterial Smp. 260–272°; der Mutterlaugenrückstand zeigte im Papierchromatogramm neben dem Fleck des Ausgangsmaterials die Flecke des Sulfoxides XI.

Die vereinigten wässrigen Ausschüttelungen wurden mit Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen wurden 2mal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Rückstand 1,40 g Sulfoxid XI; nicht kristallisierbar.

D-Tartrat von XI: Aus Aceton, Smp. 158–165°; 2mal aus Methanol-Äther umkristallisiert, farblose Platten, Smp. 208–211°.

C₂₃H₂₇O₇NS (461,52) Ber. C 59,85 H 5,90 N 3,04% Gef. C 59,77 H 5,73 N 3,09%

Oxalat von XI: Aus Alkohol Smp. 220–223°; aus Methanol-Äther zu Drusen vereinigte farblose Nadeln, Smp. 222–224° (Tröpfchenbildung ab 215°).

C₂₁H₂₃O₅NS (401,46) Ber. C 62,82 H 5,77 N 3,49% Gef. C 62,80 H 5,86 N 3,71%

d) 9-[(N-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen-10,10-dioxid (IV). – 1. Durch Alkylierung von Thioxanthen-10,10-dioxid (II). Zu 2,9 g fein pulverisiertem Natrium in 60 ml abs. Benzol wurden unter Rühren und Einleiten von trockenem Stickstoff 6,84 g Chlorbenzol in 60 ml abs. Benzol getropft. Sobald die exotherme Reaktion einsetzte, wurde durch Kühlen die Temperatur zwischen 30° und 35° gehalten und 3 Std. weitergerührt. Zum gebildeten Phenylnatrium liess man die

²⁶⁾ Im Dünnschichtchromatogramm (System n-Butanol gesättigt mit 2N wässrigem Ammoniak; Kieselgel G) zeigten diese Kristalle zwei mit DRAGENDORFF-Reagens anfärbbare Flecke: R_F = 0,7 («Zone II»), R_T = 0,83 («Zone III»). – R_F bedeutet Verhältnis der Laufstrecke zu parallel gelaufenem Methixen.

²⁷⁾ 1 cm über der Startlinie zeigte sich eine weitere mit DRAGENDORFF-Reagens positiv reagierende Zone, die vernachlässigt wurde.

Suspension von 11,3 g Thioxanthen-10,10-dioxid (II) in 200 ml abs. Benzol zulaufen und rührte das Ganze 3 Std. bei 20°. Zum gebildeten 9-Thioxanthenyl-10,10-dioxid-natrium wurde unter starkem Rühren die Lösung von 8,8 g N-Methyl-3-chlormethyl-piperidin in 50 ml abs. Benzol bei 40° getropft. Da keine sichtbare Reaktion eintrat, erhitzte man die Mischung unter Rühren und Einleiten von trockenem Stickstoff 12 Std. unter Rückfluss. Dann zersetzte man die Reaktionsmischung vorsichtig mit wenig Wasser, worauf die gebildete Base mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt wurde. Die salzsaure, wässrige Lösung stellte man mit verd. Natronlauge alkalisch und schüttelte die Base mit Äther aus. Der Ätherrückstand gab nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther 1,8 g IV in farblosen, prismatischen Kristallen vom Smp. 192–195°.

$C_{20}H_{23}O_2NS$	Ber. C 70,34	H 6,79	N 4,10	S 9,93%
(341,46)	Gef. „ 70,49	„ 6,76	„ 4,16	„ 9,20%

2. Durch Oxydation von 9-[(N-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen-hydrochlorid (VI-Hydrochlorid). 3,6 g Hydrochlorid von VI wurden in 20 ml Eisessig gelöst, mit 10 ml 30-proz. H_2O_2 versetzt und 2 Std. bei 96° gehalten. Dann wurde im Vakuum eingengt und durch Zusatz von KOH-Lösung alkalisch gestellt. Die alkalische Lösung wurde mit Chloroform erschöpft. Die Chloroform-Auszüge wurden 2mal mit je 10 ml 2 N HCl und 1mal mit 10 ml Wasser ausgeschüttelt. (Die Chloroform-Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft; Rückstand 3,2 g, nicht untersucht.) Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit Ammoniak alkalisch gestellt und die freigesetzten Basen nach üblicher Methode durch Ausschütteln mit Chloroform isoliert. 730 mg Rohprodukt gaben aus Aceton-Hexan 200 mg farblose Prismen vom Smp. 191–194°; Misch-Smp. mit dem unter 1. beschriebenen Präparat ohne Depression.

e) 9-[3-Piperidyl-methyl]-thioxanthen-10,10-dioxid (V). 0,5 g 9-[3-Piperidyl-methyl]-thioxanthen-hydrochlorid (VIII-Hydrochlorid) vom Smp. 266–278° wurden in 6 ml Eisessig gelöst, mit 1,5 ml 30-proz. H_2O_2 versetzt und 2 Std. auf 100° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum auf die Hälfte konzentriert, mit Eis versetzt und mit Ammoniak alkalisch gestellt. Aufbereitung wie bei der Darstellung von IX + X beschrieben gab 343 mg neutrale Anteile (nicht untersucht) und 262 mg basische Fraktion. 85 mg der letzteren wurden in abs. Alkohol gelöst und nach üblicher Methode ins Hydrochlorid übergeführt. Aus Methanol-Äther farblose Plättchen von 9-[3-Piperidyl-methyl]-thioxanthen-10,10-dioxid-hydrochlorid (V) Smp. 169–172° (zähe mit Blasen durchsetzte Schmelze, die bei 220–230° zu Nadeln erstarrt; diese schmelzen bei 284–295°). Um richtige Analysenwerte zu erhalten, musste 15 Min. bei 190° 0,01 Torr geschmolzen werden.

$C_{18}H_{21}O_2NClS$	Ber. C 62,88	H 5,83	N 3,86	Cl 9,77	S 8,84%
(362,89)	Gef. „ 62,56	„ 5,97	„ 3,50	„ 10,05	„ 8,32%

Methylierung von V zu 9-[(N-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen-10,10-dioxid: Eine Lösung von 167 mg amorphem V in 0,5 ml Dioxan wurde mit 1,0 ml einer Lösung von 0,18 ml Methyljodid in 10 ml Dioxan versetzt, in einer Ampulle eingeschmolzen und letztere während 6 Std. in siedendes Xylol getaucht. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft und analog der Methylierung von VIII zu VI aufgearbeitet. Basischer Rückstand 45 mg; aus Aceton-Äther 30 mg schmale Plättchen vom Smp. 193–196°; nach Misch-Smp. und vergleichendem Dünnschichtchromatogramm identisch mit 9-[(N-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen-5-dioxid (IV).

f) Phenole XIV und XVI. – 1. 9-[(N-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-2-methoxy-thioxanthen (XIII bzw. XV). Zu Phenylnatrium, hergestellt aus 2,9 g Natrium und 6,84 g Chlorbenzol in 120 ml abs. Benzol, wurden 11 g 2-Methoxy-thioxanthen (XII)³ in 80 ml abs. Benzol getropft, dann wurde 2 Std. bei 20° gerührt, anschliessend unter Rühren die Lösung von 8,8 g N-Methyl-3-chlormethyl-piperidin in 30 ml abs. Benzol zugetropft und die Mischung 2 Std. bei 50° gerührt. Dann versetzte man die Mischung vorsichtig mit wenig Wasser, worauf die gebildete Base mit verd. Salzsäure der Benzollösung entzogen wurde. Die salzsaure Lösung stellte man mit verd. Natronlauge alkalisch und schüttelte die Thioxanthenbase mit Äther aus. Man erhielt so 11 g hellgelbes, viskoses Öl Sdp. 180–185°/0,05 Torr, das ein Gemisch der Diastereoisomeren XIII und XV darstellte.

$C_{21}H_{25}ONS$ (339,48)	Ber. C 74,29	H 7,42	S 9,44%	Gef. C 73,95	H 7,57	S 9,47%
----------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

2. Trennung von XIII und XV. – « α -Isomeres» XIII: 59,2 g Basengemisch XIII + XV und 21 g Maleinsäure löste man durch Erwärmen in 400 ml Aceton. Nach längerem Stehen wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht und mit Aceton gewaschen: 42 g in Aceton sehr schwer-

lösliche Kristalle vom Smp. 167–173° (Verarbeitung der Mutterlauge vgl. unter « β -Isomeren»). Diese 42 g Kristalle gaben, aus 2,5 l Aceton umkristallisiert, 14,9 g vom Smp. 175–178°; nach 2 weiteren Kristallisationen aus Aceton 10,3 g XIII in Prismen vom Smp. 182–183°.

$C_{25}H_{29}O_5NS$ (455,55) Ber. C 65,91 H 6,42% Gef. C 66,14 H 6,48%

Base XIII: Die aus dem maleinsauen Salz mit verd. Natronlauge bereitete Base kristallisierte aus Äther-Petroläther in prismatischen Kristallen Smp. 97–100°.

$C_{21}H_{25}ONS$ (339,48) Ber. C 74,29 H 7,42 S 9,44% Gef. C 74,37 H 7,60 S 9,50%

Hydrochlorid von XIII: Aus der kristallisierten Base hergestellt; aus Aceton-Äther flache Prismen vom Erweichungspunkt 148–152°. Durch Trocknen im Hochvakuum bei 110° gingen die Kristalle in eine amorphe Masse über.

$C_{21}H_{26}ONClS$ Ber. C 67,09 H 6,97 Cl 9,43 OCH_3 8,25%
(375,95) Gef. „ 66,48 „ 6,93 „ 9,12 „ 7,92%

Pikrat von XIII: Aus Methanol gelbe Kristalle mit dem Doppel-Smp. 166–168° (prismatische Kristalle) und 222–224° (Zers., Nadeln).

$C_{27}H_{28}O_8N_4S$ (569,59) Ber. N 9,85% Gef. N 9,65%

« β -Isomeres» XV: Die Mutterlauge des in Aceton schwerlöslichen Maleates lieferte beim Einengen 10,3 g flache, farblose Kristalle des Maleates des « β -Isomeren» XV, Smp. 177–180°, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton bei 181–182° schmolzen; Misch-Smp. mit dem Maleat des α -Isomeren XIII vom Smp. 182–183° um 12° erniedrigt.

$C_{25}H_{29}O_5NS$ (455,55) Ber. C 65,91 H 6,42 S 7,04% Gef. C 66,10 H 6,48 S 7,07%

Base XV: Die aus dem Maleat freigelegte ölige Base kristallisierte bisher auch nach Animpfen mit der Base des « α -Isomeren» nicht.

Hydrochlorid von XV: Aus Aceton-Äther feine, lange Nadeln vom Smp. 172–178°.

$C_{21}H_{26}ONSCl$ Ber. C 67,09 H 6,97 Cl 9,43 OCH_3 8,25%
(375,95) Gef. „ 66,85 „ 6,90 „ 9,58 „ 8,32%

Pikrat von XV: Aus Methanol-Wasser, dann Methanol-Äther gelbe, prismatische Kristalle vom Smp. 174–175°.

$C_{27}H_{28}O_8N_4S$ (568,59) Ber. C 57,00 H 4,96 N 9,85% Gef. C 56,80 H 4,94 N 9,58%

3. *Entmethylierung vom « β -Isomeren» XV zu XVI*. 89 mg XV-Hydrochlorid vom Smp. 167–169° wurden mit 279 mg Pyridin-hydrochlorid 3 Std. auf 200° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde zwischen 2N HCl und Chloroform-Äther (1:4) aufgeteilt. Die Chloroform-Äther-Lösung wurde noch 4mal mit 2N HCl, dann 1mal mit Wasser und noch 1mal mit 2N HCl ausgeschüttelt. Die wässrigen Lösungen wurden 1mal mit Chloroform-Äther nachextrahiert. (Die Chloroform-Äther-Lösungen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft; Rückstand 10 mg, nicht untersucht.)

Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden unter Eiskühlung mit 50-proz. KOH auf pH 13 gestellt und 4mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösungen wurden mit 20-proz. KOH (1mal), Wasser (2mal) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft; Rückstand 83 mg. Aus Aceton-Hexan 43 mg farblose Klötze vom Smp. 196–202°; nach dem Umkristallisieren aus Methanol-Äther: XVI in vierkantigen Prismen vom Smp. 207–211° (einzelne Kristalle schmolzen schon bei 203°). Die $FeCl_3$ -Reaktion in methanolischer Lösung war negativ; in 2N NaOH löste sich das Produkt auch beim Erwärmen nicht.

$C_{20}H_{23}ONS$ (325,45) Ber. C 73,80 H 7,12 S 9,85% Gef. C 74,00 H 7,17 S 9,81%

Remethylierungsversuch von XVI: 2 mg Kristalle von XVI, Smp. 207–211°, wurden in Chloroform gelöst und 10 Min. mit ätherischer CH_2N_2 -Lösung im Überschuss bei 20° behandelt. Dann wurde eingedampft und der Rückstand im Molekularkolben destilliert, wobei nur Ausgangsmaterial vom Smp. 195–202° erhalten wurde (Laufstrecke im Papierchromatogramm wie Ausgangsmaterial).

Acetylierung von XVI: 49 mg XVI vom Smp. 204–209° wurden in 0,8 ml Pyridin und 0,6 ml Acetanhydrid gelöst und 24 Std. bei 20° verschlossen stehengelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Chloroform-Äther (1:4) aufgenommen. Die Lösung wurde 4mal mit 2N HCl und 2mal mit Sole ausgeschüttelt (die organische Phase, über Na_2SO_4 getrocknet

und eingedampft, hinterliess 5 mg neutrale Anteile; nicht untersucht). Die vereinigten Salzsäure-Lösungen wurden bei 0° mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Chloroform ausgeschüttelt; Rückstand des Chloroform-Extraktes 50 mg farblores Harz, das im Molekularkolben bei 0,05 Torr zwischen 140–150° 35 mg Destillat ergab. Dieses war in Hexan leicht löslich und kristallisierte bisher nicht. In der Dünnschichtchromatographie zeigte das Produkt eine 7,5mal grössere Laufstrecke als das Ausgangsmaterial XVI.

Entmethylierung des « α -Isomeren» XIII zu XIV. 202 mg Hydrochlorid von XIII vom Smp. 125–130° wurden mit 630 mg Pyridin-hydrochlorid 3 Std. auf 200° erhitzt. Die Aufarbeitung wie beim « β -Isomeren» beschrieben lieferte: nicht basische Anteile: 6 mg (nicht untersucht); in KOH-Lösung lösliche Basen: 2 mg (nicht untersucht); aus KOH-alkalischer Lösung ausschüttelbare Basen: 220 mg. Letztere gaben aus Aceton-Hexan 121 mg XIV, farblose prismatische Nadeln, Smp. 154–159/188–190° (nach dem ersten Schmelzen erstarrt die Schmelze zu gut ausgebildeten Prismen); aus Methanol-Äther farblose Nadeln vom Smp. 158–160° (erstarren nicht mehr beim Erhitzen bis auf 200°); die FeCl_3 -Reaktion in methanolischer Lösung war negativ; das Produkt ist in 2N NaOH auch beim Erwärmen unlöslich.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ONS}$	Ber. C 73,80	H 7,12	N 4,30	S 9,85	OCH_3 0%
(325,45)	Gef. „ 73,99	„ 7,23	„ 4,14	„ 9,44	„ 1,79%

Remethylierungsversuch von XIV: 33 mg XIV vom Smp. 158–160° wurden in Chloroform mit ätherischem Diazomethan im Überschuss 20 Min. bei 20° behandelt. Auch hier wurde nur Ausgangsmaterial zurückgewonnen (Smp., Misch-Smp., Papierchromatogramm).

g) 9-[(N-Methyl-3-piperidyl-methyl]-thioxanthen-N-oxid (III). – N-Methyl-3-chlormethyl-piperidin-N-oxid (I). Eine Lösung von 25 g N-Methyl-3-chlormethyl-piperidin in 270 ml Wasser wurde mit 30 ml 30-proz. H_2O_2 und 200 ml Methanol 4 Tage bei 20° stehengelassen. Nach dieser Zeit war die einem Äquivalent entsprechende Menge H_2O_2 verbraucht (durch Titration festgestellt). Es wurde im Vakuum eingedampft.

Pikrat von I: Eine Probe des Rückstandes wurde mit methanolischer Pikrinsäure-Lösung ins Pikrat übergeführt; aus Methanol gelbe Prismen vom Smp. 122–124°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{N}_4\text{Cl}$	Ber. C 39,75	H 4,36	O 32,59	N 14,27	Cl 9,0 %
(392,76)	Gef. „ 39,88	„ 4,46	„ 32,41	„ 14,70	„ 9,31%

Hydrochlorid von I: Das nach üblicher Methode bereitete HCl-Salz wurde in einem Gemisch von Aceton und Alkohol gelöst und durch Zusatz von Äther kristallisiert; farblose Prismen vom Smp. 162–173° (Zers.).

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{ONCl}_2$	Ber. N 7,00	Cl $\oplus$ 17,72	Cl 35,44%
(200,11)	Gef. „ 7,28	„ 18,07	„ 35,28%

9-[(N-Methyl-3-piperidyl-methyl]-thioxanthen-N-oxid (III). 300 ml flüssiges Ammoniak wurden mit einigen Kristallen $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, 9 H_2O und portionenweise unter Rühren und Kühlen mit 3,8 g (0,165 Atom-Äquiv.) Na versetzt. Nach 15 Min. weiterem Rühren trug man 32,6 g (0,165 Mol) Thioxanthen ein. Zu der dunkelroten weiter gerührten Lösung gab man langsam eine Suspension von 15 g (0,075 Mol) N-Methyl-3-chlormethyl-piperidin-N-oxid-hydrochlorid (I-Hydrochlorid) in ca. 60 ml abs. Äther und rührte noch 45 Min. intensiv bei –40°. Nach Zugabe von 140 ml abs. Äther destillierte man langsam das Ammoniak ab, gab am Schluss 250 ml abs. Benzol zu und erhitzte die Mischung unter Rühren 45 Min. unter Rückfluss. Die Mischung wurde vorsichtig mit Wasser zersetzt und darauf erschöpfend mit 1N HCl ausgeschüttelt. Die sauren Auszüge stellte man mit konz. Natronlauge alkalisch und schüttelte die abgeschiedene Base mit Chloroform aus. Den Chloroform-Rückstand kristallisierte man nach Klären mit etwas Kohle aus Aceton-Äther: 4,5 g Kristalle vom Smp. 132–180° (Smp. durch weitere Umkristallisation nicht verändert), die sich papierchromatographisch (stehende Phase: 75 ml Methanol, 25 ml Formamid, 4 g Ammoniumformiat, 2 ml Diäthylamin; mobile Phase: Toluol-Chloroform 7:3) und dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel G; Fließmittel: Äthanol-Chloroform-Heptan-(1:1:1)) als einheitlich erwiesen.

Diese 4,5 g Kristalle wurden in wenig Essigester gelöst und mit alkoholischer Salzsäure schwach angesäuert. Auf Zusatz von abs. Äther kristallisierten 4,2 g farblose Prismen vom Smp. 175–182° (Zers.). Zur Analyse wurde eine Probe noch aus Isopropanol-Äther umkristallisiert; Smp. 175–182° (Zers.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ONClS}$	Ber. C 66,37	H 6,68	O 4,42	Cl 9,80%
(361,94)	Gef. „ 66,36	„ 6,76	„ 4,59	„ 9,67%

Die aus einer Probe des Hydrochlorides in wässriger Lösung mit konz. Natronlauge freigesetzte Base wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformrückstand ergab aus Essigester-Äther farblose Kristalle vom Smp. 200–204°. Da die Base hartnäckig Feuchtigkeit zurückhielt, wurde eine Probe zur Analyse bei 60-proz. rel. Feuchtigkeit äquilibriert.

$C_{20}H_{23}ONS, 1,5H_2O$	Ber. C 68,14	H 7,43	O 11,35	H_2O 7,65%
(352,50)	Gef. „ 68,20	„ 7,29	„ 11,16	„ 7,84%*

* nach K. FISCHER ermittelt

Der nicht mehr kristallisierende erste Mutterlauge-Rückstand der Basen (3,3 g) wurde mit alkoholischer Salzsäure schwach angesäuert. Aus Alkohol-Äther erhielt man nach längerem Stehen 1 g Kristalle vom Smp. 265–277°. Zur Analyse wurde aus Methanol-Äther umkristallisiert, Smp. 266–278° (Zers. und Sublimation); Misch-Smp. mit 9-[3-Piperidyl-methyl]-thioxanthen-hydrochlorid (VIII-Hydrochlorid) vom Smp. 265–277° (Zers. und Sublimation) ebenso; ferner waren die IR.-Spektren beider Substanzen (in KBr gepresst) identisch.

$C_{19}H_{22}NCIS$	Ber. C 68,75	H 6,68	Cl 10,68	S 9,66%
(321,90)	Gef. „ 68,49	„ 6,64	„ 10,48	„ 9,67%

Überführung von 9-[(N-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen-N-oxid (III) in 9-[(N-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen (VI). 100 mg HCl-Salz von III, Smp. 175–182°, wurden in 10 ml abs. Chloroform und 0,1 ml PCl_3 4 Std. unter Rückfluss mit $CaCl_2$ -Verschluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde Äther zugesetzt und die Lösung 3mal mit 2N NaOH und 3mal mit gesättigter Sole gewaschen, dann über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (102 mg) wurde nach üblicher Methode ins Hydrochlorid übergeführt: aus Isopropanol-Äther farblose Nadeln vom Smp. 203–208°; Misch-Smp. mit dem Hydrochlorid von VI ohne Depression; ausserdem waren die beiden Präparate chromatographisch identisch.

Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes (Leitung: Herr A. EGLI) ausgeführt.

SUMMARY

The synthesis of some thioxanthen derivatives as possible metabolites of *Methixen* (VI-hydrochloride) is described. The VON BRAUN degradation of VI with cyanogen bromide leads to the demethyl derivative 9-[(3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen (VIII). Oxidation of *Methixen* with hydrogen peroxide at 20° gives a mixture of the two stereoisomeric sulfoxides IX and X; they were separated by preparative paper-chromatography. The same oxidant at 100° oxidizes *Methixen* to the sulfone IV. This was also obtained by alkylation of thioxanthen-10,10-dioxide (II). On oxidation with hydrogen peroxide the demethyl derivative VIII affords at 20° the sulfoxide XI (isolated in non-uniform steric state), and at 100° the sulfone V. Alkylation of thioxanthen with N-methyl-3-chloromethyl-piperidine-N-oxide (I) leads to 9-[(N-methyl-3-piperidyl)-methyl]-thioxanthen-N-oxide (III), the constitution of which was proved by conversion to VI.

On alkylation with N-methyl-3-chloromethyl-piperidine 2-methoxy-thioxanthen yields the diastereoisomeric methoxy derivatives XIII and XV which are converted with pyridine hydrochloride to the isomeric 9-[(N-methyl-3-piperidyl)-methyl]-2-hydroxy-thioxanthenes XIV and XVI.

Forschungsinstitut Dr. A. WANDER AG, Bern