

setzt man innert 10 Min. mit einer Lösung von 5,2 g 2-Chlor-6,11-dihydro dibenzo[b,e]thiepin-11-on in 15 ml Tetrahydrofuran und erhitzt sodann unter Rühren weitere 10 Min. zum Sieden. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in eine Lösung von 15 g Ammoniumchlorid in 100 ml Wasser gegossen, mit 100 ml Äther verdünnt und durch Diatomeenerde filtriert. Nach Abtrennen der Ätherphase wird der wässrige Teil noch dreimal mit je 50 ml Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherlösungen mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird in 10 ml Aceton gelöst, wobei das 2-Chlor-11-(3'-dimethylaminopropyl)-11-hydroxy-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin zu kristallisieren beginnt. Die aus Äthanol/Pentan umkristallisierte Verbindung schmilzt bei 154–155°.

$C_{19}H_{22}ONClS$	Ber.	C 65,5	H 6,3	O 4,6	N 4,0	Cl 10,2	S 9,2
(347,91)	Gef.	„ 65,7	„ 6,6	„ 5,0	„ 3,9	„ 10,3	„ 9,2

2-Chlor-11-(3'-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin. Eine Lösung von 5,0 g 2-Chlor-11-(3'-dimethylaminopropyl)-11-hydroxy-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin in 50 ml Eisessig wird mit 20 ml konz. Salzsäure 1 Std. zum Sieden erhitzt und dann bei 15 Torr eingedampft. Der Rückstand wird mit 2N Natronlauge alkalisch gestellt und dreimal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Chloroformextrakt zur Trockne eingedampft. Das als Öl erhaltene 2-Chlor-11-(3'-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin wird mit äthanolischer Oxalsäure umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt das saure Oxalat bei 215–216°.

$C_{21}H_{22}O_4NCIS$	Ber.	C 60,0	H 5,2	O 15,2	N 3,3	Cl 8,4	S 7,6
(419,93)	Gef.	„ 60,2	„ 5,1	„ 15,2	„ 3,2	„ 8,6	„ 7,8

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden Synthesen und die pharmakologischen Eigenschaften von neuartigen tricyclischen Verbindungen, und zwar von Derivaten des 5,11-Dihydro-benzo[b]-pyrido [2,3-e]thiazepins[1,4] und des 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepins, beschrieben.

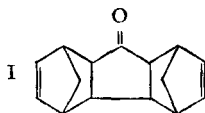
Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien,
SANDOZ AG., Basel

218. La structure de la cétone $C_{15}H_{16}O$ formée par la réaction entre le norbornadiène et le pentacarbonyle de fer¹⁾

par M. Green et E. A. C. Lucken

(26 VII 62)

Un des produits de la réaction entre le norbornadiène et le pentacarbonyle de fer²⁾ est une cétone, $C_{15}H_{16}O$, F. 85°, qui aurait la structure I.



Avant de formuler un mécanisme pour la formation de I, un préliminaire essentiel est de connaître sa configuration géométrique, six isomères étant possibles. Cook-

¹⁾ Un résumé du présent mémoire a été présenté au « Annual Symposium on Molecular Structure and Spectroscopy », Columbus, Ohio, Juin 1961.

²⁾ R. BURTON, M. L. H. GREEN, E. W. ABEL & G. WILKINSON, Chemistry & Ind. 1958, 1592; R. PETIT, J. Amer. chem. Soc. 81, 1266 (1959).

SON³⁾ a proposé la configuration *endo-trans-endo*, mais s'il paraît certain que la structure est symétrique et *trans*, l'évidence qu'elle soit *endo* nous semblait moins convaincante, et ce point méritait d'être examiné plus attentivement.

Selon les modèles DREIDING, l'angle dièdre entre les protons *exo* et les protons en tête de pont du norbornane est d'environ 40°, tandis que celui entre les protons *endo* et les protons en tête de pont est de l'ordre de 80° (Fig. 1). CONROY⁴⁾ a démontré que les constantes de couplage spin-spin de protons vicinaux dans les spectres de

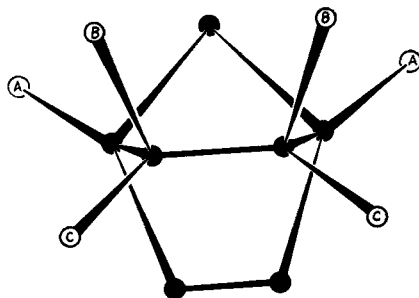


Fig. 1

résonance magnétique varient avec $\cos^2 \varphi$, où φ est l'angle dièdre (Fig. 2). En principe, ceci donne une méthode pour distinguer entre les deux configurations de I puisque, selon la Fig. 2, la constante de couplage serait d'environ 4 cycles/s pour l'isomère *endo*, et d'environ 1 cycle/s pour l'isomère *exo*. Nous avons donc mesuré les spectres de résonance magnétique de I et des molécules suivantes qui lui

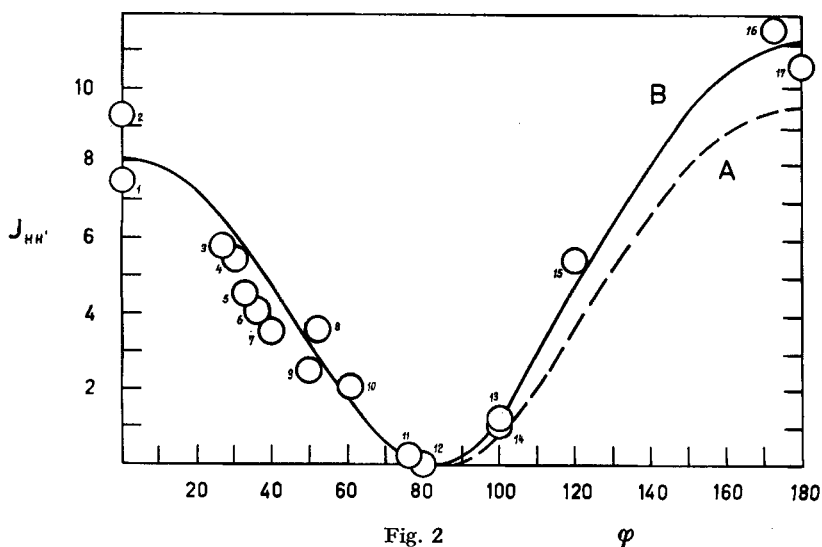
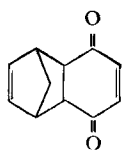


Fig. 2

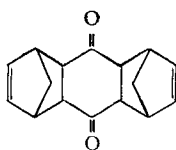
³⁾ (a) C. W. BIRD, R. C. COOKSON & J. HUDEC, *Chemistry & Ind.* 1960, 20; (b) R. C. COOKSON, R. R. HILL & J. HUDEC, *ibid.* 1961, 589; (c) R. C. COOKSON, communication personnelle.

⁴⁾ H. CONROY, *Advances in Organic Chemistry* 2, Academic Press 1960.

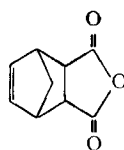
sont semblables et dont les structures sont connues⁵⁻⁹). Ces spectres sont reproduits dans la Fig. 3 et les constantes de couplage en question sont rassemblées dans le



II



III (deux isomères)



IV (deux isomères)

tableau. L'attribution des fréquences de résonance aux différents protons de chaque molécule ne présente aucune difficulté et se fait à l'aide des glissements chimiques connus et des constantes de couplage anticipées. Par exemple, pour II les deux bandes dans la partie inférieure du spectre sont évidemment dues aux protons vinyliques; la résonance à champ élevé est due au groupe méthylène. La bande complexe à $\tau = 6,5$ p.p.m. est due aux protons en tête de pont puisqu'ils sont couplés avec trois protons différents, et la bande plus simple à $\tau = 6,8$ p.p.m. provient des protons en positions α par rapport au groupe carbonyle.

Constantes de couplage entre les protons en tête de pont et les protons en α par rapport au groupe carbonyle

Composé	II	IIIa	IIIb	IVa	IVb
J (c.p.s.)	4,0	3,5	3,8; 1,7	4,9	1,3

Discussion. Les spectres de résonance magnétique de II, IIIa et b et IVa et b sont compatibles avec les structures connues, et les constantes de couplage des protons en question sont en harmonie avec les prédictions de la Fig. 2. Il paraît donc raisonnable d'utiliser cette courbe pour la détermination de la structure de I à partir de son spectre de résonance magnétique.

Le spectre de I indique que la molécule possède un élément de symétrie qui réside dans la liaison carbonyle. Les résonances dues aux protons du cycle *cyclopentanone* sont apparemment du type AB. Ceci signifie que le couplage entre ces protons et ceux en tête de pont est faible et, résultat plus surprenant, que le couplage entre les protons vicinaux identiques du cycle cyclopentanone est également faible. A partir de notre hypothèse, on doit donc conclure que la molécule a la configuration *exo*. Dans l'isomère *cis*, les protons vicinaux identiques seraient parallèles et auraient par conséquent une constante de couplage d'environ 8 cycles/s. Pour des atomes de carbone tétraédriques l'angle dièdre entre les protons dans l'isomère *trans* serait de 120° et, selon la Fig. 2, impliquerait une constante de couplage de 2 cycles/s. La tension dans le cycle aurait tendance à diminuer cet angle et par conséquent la constante de couplage.

En conclusion, l'analyse du spectre de résonance magnétique nous conduit à attribuer une configuration *exo-trans-exo* à I, et par suite à infirmer la configuration *endo* proposée par COOKSON.

⁵) W. ALBRECHT, Liebigs Ann. Chem. 348, 31 (1906).

⁶) K. ALDER & G. STEIN, Liebigs Ann. Chem. 501, 247 (1933).

⁷) L. DE VRIES, R. HECK, R. PICCOLINI & S. WINSTEIN, Chemistry & Ind. 1959, 1416.

⁸) O. DIELS & K. ALDER, Liebigs Ann. Chem. 460, 111 (1928).

⁹) D. CRAIG, J. Amer. chem. Soc. 73, 4889 (1951).

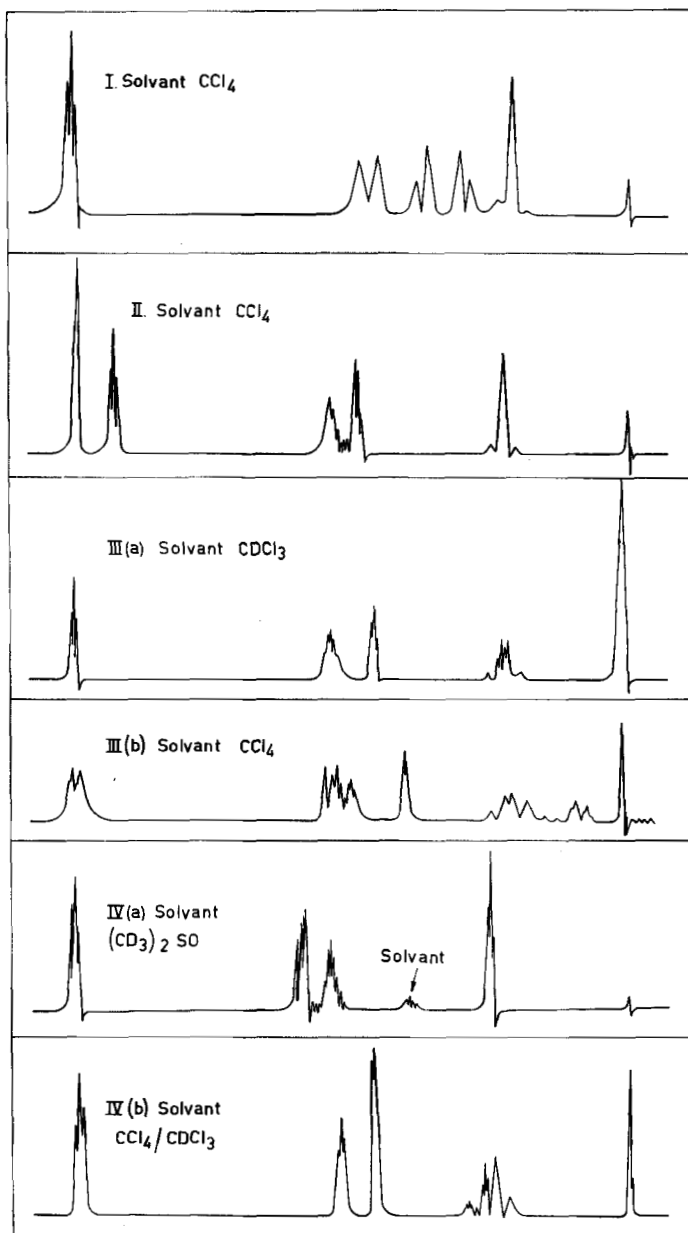


Fig. 3. Spectres de résonance magnétique

Partie expérimentale. – a) *Préparation des substances.* Les produits d'addition entre le cyclopentadiène et la benzoquinone (II, IIIa) ont été préparés selon les méthodes décrites par ALBRECHT⁵⁾. F. de II 75,8–76,2° et F. de IIIa 156–157°. L'isomère IIIb a été préparé par l'action de KOH sur IIIa selon la méthode d'ALDER & STEIN⁶⁾; F. de IIIb 184°. Le produit d'addition

entre l'anhydride maléique et le cyclopentadiène IVa a été préparé selon la méthode de DIELS & ALDER⁸⁾, et l'isomère IVb a été obtenu de IVa par la méthode de CRAIG⁹⁾.

b) Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été mesurés à une fréquence de 56,4 mégacycles/s avec un appareil VARIAN, dans les solvants indiqués dans la Fig. 3. La position des bandes a été déterminée par rapport au tétraméthylsilane comme standard interne.

Nous tenons à remercier le Dr. J. LANCASTER (Research Service Division, American Cyanamid Research Laboratories, Stamford, Connecticut) qui nous a aidé dans l'obtention de ces spectres.

SUMMARY

The value of the spin-spin coupling constant between vicinal protons is known to vary as $\cos^2 \varphi$, where φ is the dihedral angle between the carbon-hydrogen bonds. A method, based on this relationship, for distinguishing between the *exo-endo* isomers of bicycloheptane derivatives is proposed and tested on five such compounds of known structure. In this way, the configuration of I is determined as *exo-trans-exo*, in contrast to the *endo-trans-endo* configuration proposed by COOKSON.

Cyanamid European Research Institute, Cologny, Genève

219. Note sur quelques combinaisons d'addition du nicéthamide II¹⁾

par Emile Cherbuliez et J. Rabinowitz

(7 VII 62)

Dans une première note¹⁾, l'un de nous a décrit quelques composés d'addition du nicéthamide (N,N-diéthylamide de l'acide nicotinique), d'une part avec certains esters phosphoriques possédant un groupement complexant ou salifiable tel que $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, etc., et d'autre part avec l'acide ascorbique.

Ce sont les sels monocalciques des esters aminoalcoyl-phosphoriques qui nous ont donné les meilleurs résultats, mais ils n'additionnent au maximum qu'une molécule de nicéthamide par molécule d'ester (c'est-à-dire par atome de phosphore), et les produits d'addition, bien que pulvérulents, sont assez hygroscopiques. De plus, les sels monocalciques des monoesters aminoalcoyl-phosphoriques sont assez difficiles à préparer. Quant aux sels dicalciques, ils sont plus faciles à préparer, mais sont très peu solubles dans l'eau et y présentent un pH supérieur à 11.

Or parmi toute une série d'autres sels calciques examinés, le chlorure additionne également facilement du nicéthamide¹⁾ (mais non le phosphate, l'ascorbate ou le lactate de Ca); l'ion chlorure semble donc jouer un rôle dans cette fixation complexe du nicéthamide (à côté du Ca). Cette considération nous a fait penser que l'introduction de l'ion chlorure dans la molécule de l'ester aminoalcoyl-phosphorique calcique, augmenterait la faculté de fixation de nicéthamide du monoester phosphorique, tout en aboutissant à la formation d'un complexe beaucoup plus soluble dans l'eau et y présentant un pH voisin de la neutralité.

¹⁾ J. RABINOWITZ, Helv. 42, 2646 (1959).