

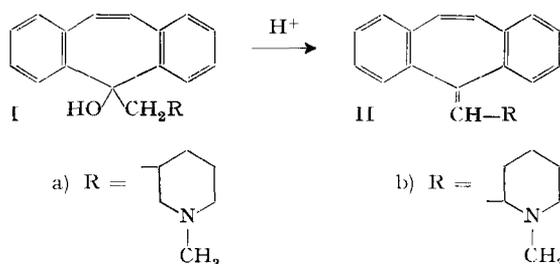
136. Atropisomerie in der Dibenzo[a, d]cyclohepten-Reihe¹⁾

Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 14. Mitteilung [1]

von A. Ebnöther, E. Jucker und A. Stoll

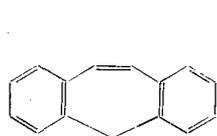
(24. V. 65)

Bei Synthesen in der Dibenzo[a, d]cyclohepten-Reihe, die zu neuen Arzneimitteln vom Typ des Amitriptylins²⁾ führen sollten, erhielten wir mehr Isomere als erwartet. So lieferten z. B. die Carbinole Ia und Ib beim Behandeln mit Säuren nicht die einheitlichen Verbindungen IIa und IIb, sondern, wie die Dünnschichtchromatogramme und NMR.-Spektren sofort zeigen, Gemische von zwei Isomeren. Im Falle der Verbindung IIa liess sich ein Isomeres als Base rein abtrennen, bei IIb konnten beide

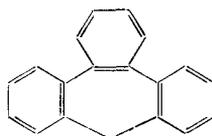


Isomere durch fraktionierte Kristallisation der Hydrochloride stark angereichert werden. In Lösung lagern sie sich jedoch langsam um und bilden das ursprüngliche Isomerengemisch wieder zurück. Da die Analysen, UV.- und NMR.-Spektren mit Formel II in Einklang sind, muss es sich um Stereoisomere handeln.

Cycloheptatrien und einfache Cycloheptatrienderivate liegen in einer nicht planaren Wannenkonformation vor, die aber sehr leicht umklappt [2]. Die Inversion des Siebenringes ist in Dibenzo[a, d]- und besonders in Tribenzocycloheptenderivaten stark erschwert, so dass für Tribenzocycloheptenderivate bei Zimmertemperatur stabile Konformationsisomere zu erwarten sind [3].



5H-Dibenzo[a, d]cyclohepten



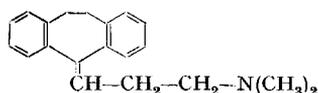
Tribenzocyclohepten



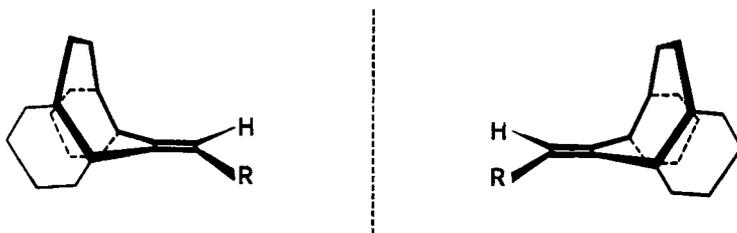
Dibenzo[a, e]cycloocten

¹⁾ Teilweise vorgetragen an der Sommerversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft vom 10. 10. 1964 in Zürich. Autorreferat: *Chimia* 18, 404 (1964).

²⁾ 5-(3-Dimethylaminopropyliden)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten



Ist nun, wie in unserem Fall, die Seitenkette in Stellung 5 über eine Doppelbindung mit dem Cycloheptatrienring verbunden, dann verhalten sich die beiden Konformationen wie Bild und Spiegelbild.



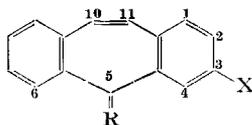
Wenn nun die Seitenkette in den Verbindungen IIa und IIb das Umklappen von einer Konformation in die andere so stark erschwert, dass Konformationsisomere gefasst werden können, dann handelt es sich bei unseren Isomerengemischen um Diastereomere, da in den Piperidin-Seitenketten noch je ein asymmetrisches Kohlenstoffatom vorhanden ist.

Um den Einfluss der Seitenkette auf die Inversion des Dibenzo[a, d]cycloheptens näher kennen zu lernen, haben wir einige Verbindungen untersucht, die kein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzen. Solche Verbindungen sollten sich, wenn stabile Konformationen vorliegen, in optische Antipoden spalten lassen. Ähnliche Racematspaltungen sind schon in der Dibenzo[a, e]cycloocten-Reihe [4] und kürzlich auch an einem Tribenzocycloheptenderivat [5] durchgeführt worden.

3-Chlor-5-(1-methyl-4-piperidyliden)-5*H*-dibenzo[a, d]cyclohepten (III) liess sich über das L-Äpfelsäuresalz in die bei Zimmertemperatur stabilen Antipoden spalten ($[\alpha]_{436}^{20} = +237^\circ$ und $[\alpha]_{436}^{20} = -235^\circ$; $c = 1$ in Methylenechlorid). Durch Racemisierungsversuche bei 110,4, 117,0 und 131,6° wurden die in nachstehender Tabelle zusammengestellten thermodynamischen Daten ermittelt.

5-(3-Dimethylaminopropyliden)-5*H*-dibenzo[a, d]cyclohepten (IV) ist bedeutend instabiler. Mit Di-(*O-p*-toluoyl)-*D*-weinsäure erhielten wir ein optisch sicher nicht ganz einheitliches Salz (Anfangsdrehung $[\alpha]_{436}^{20} \sim -141^\circ$; Enddrehung $[\alpha]_{436}^{20} = -199,5^\circ$; $c = 1,8$ in Methanol), das in Lösung schon bei Zimmertemperatur mutarotierte. Die aus dem Salz hergestellte ölige Base racemisierte sich bei 20° mit einer Halbwertszeit von ca. 1 Std. Die Racemisierungsversuche wurden daher mit Lösungen, die durch rasches Ausschütteln des Hydrogen-di-(*O-p*-toluoyl)-*D*-tartrates mit Sodalösung und Brombenzol erhalten wurden, durchgeführt.

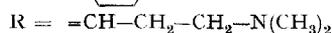
Nicht mehr spalten liess sich 3-Carboxy-5-methylen-5*H*-dibenzo[a, d]cyclohepten (V).



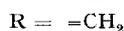
III: X = Cl;



IV: X = H;



V: X = COOH;

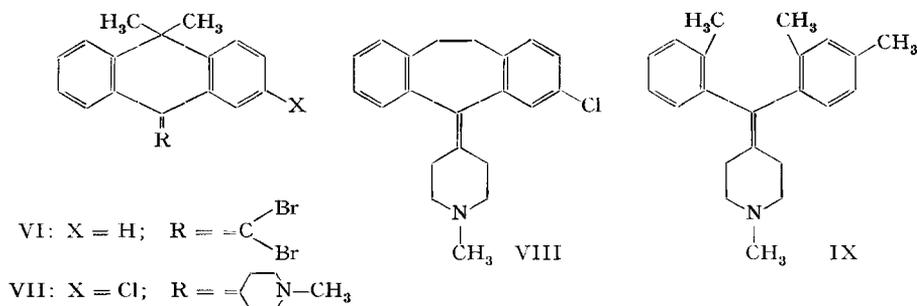


Diese Beispiele zeigen die grosse Bedeutung der Seitenkette bei der Inversion von Dibenzo[a, d]cyclohepten-Derivaten. Der Unterschied in der Freien Energie der Aktivierung ΔF^\ddagger der Verbindungen III und IV beträgt ca. 7,5 kcal/Mol.

Thermodynamische Daten für die Racemisierungsgeschwindigkeit

	III	IV	VIII
	III	IV	VIII
	Base	Base	Hydrogenmalat
$k_{\text{rec}}^{20^\circ}$	$2,27 \cdot 10^{-10} \text{ s}^{-1}$	$9,0 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$	$5,00 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$
$t_{1/2}$ bei 20°	$25,4 \cdot 10^6 \text{ min}$	64,2 min	11,55 min
Aktivierungsenergie E kcal/Mol	27,95	21,9	20,8
A (Frequenzfaktor)	$0,155 \cdot 10^{12}$	$1,95 \cdot 10^{12}$	$1,68 \cdot 10^{12}$
ΔF^\ddagger (20°C) kcal/Mol	30,1	22,6	21,6
ΔS^\ddagger (20°C) e. u.	-9,29	-4,27	-4,55
ΔH^\ddagger kcal/Mol	27,4	21,3	20,2

Ähnlich wie Dibenzo[a, d]cyclohepten-Derivate sind auch 9,10-Dihydroanthracene nicht planar gebaut. CURTIN und Mitarbeiter [6] bestimmten mit Hilfe der NMR.-Spektren die Freie Energie der Aktivierung für den Umklappvorgang einiger 10,10-Dimethyl-9-methylen-dihydroanthracene. Für die 9-Dibrommethylenverbindung VI fanden sie ein ΔF^\ddagger von ~ 18 kcal/Mol. Wir untersuchten daher auch 2-Chlor-10,10-dimethyl-9-(1-methyl-4-piperidyliden)-9,10-dihydroanthracen VII, das sich von III nur durch den Ersatz der Vinylengruppe durch eine Dimethylmethylengruppe unterscheidet. Obwohl das NMR.-Spektrum von VII bei Zimmertemperatur für die am Tricyclus haftenden Methylgruppen scharfe Signale bei 84 und 109 cps zeigt, liess sich diese Verbindung nicht in optische Antipoden spalten. Da ab $\Delta F^\ddagger \sim 21$ kcal/Mol Racematspaltungen möglich sind, beträgt der Unterschied in der Freien Energie der Aktivierung für III und VII mehr als 9 kcal/Mol.

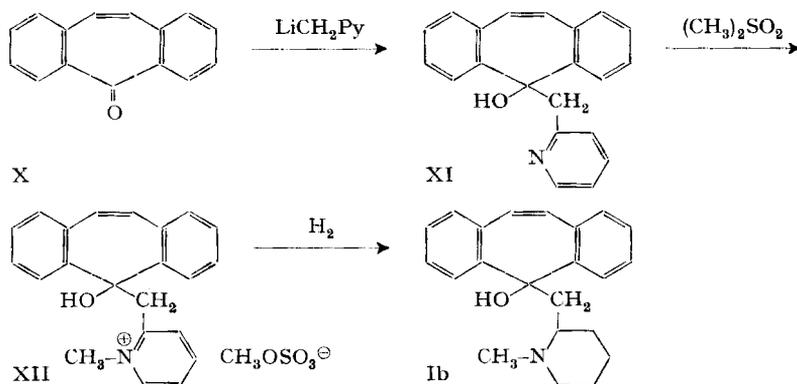


3-Chlor-5-(1-methyl-4-piperidyliden)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten (VIII) gab dagegen noch ein Hydrogen-L-malat, das bei 20° mit einer Halbwertszeit von 12 Min. mutarotierte. Die freie Base konnte nicht mehr optisch aktiv erhalten werden. Die Hydrierung der ringständigen Doppelbindung in III reduziert also ΔF^\ddagger um ca. 9 kcal/Mol. Wird in VIII die Äthylenbrücke durch zwei Methylgruppen ersetzt, so dass die Phenylringe frei drehbar werden, dann ist keine optische Aktivität mehr zu erwarten. (1-Methyl-4-piperidyliden)-*o*-tolyl-2,4-xylidyl-methan (IX) konnte daher auch nicht mehr gespalten werden.

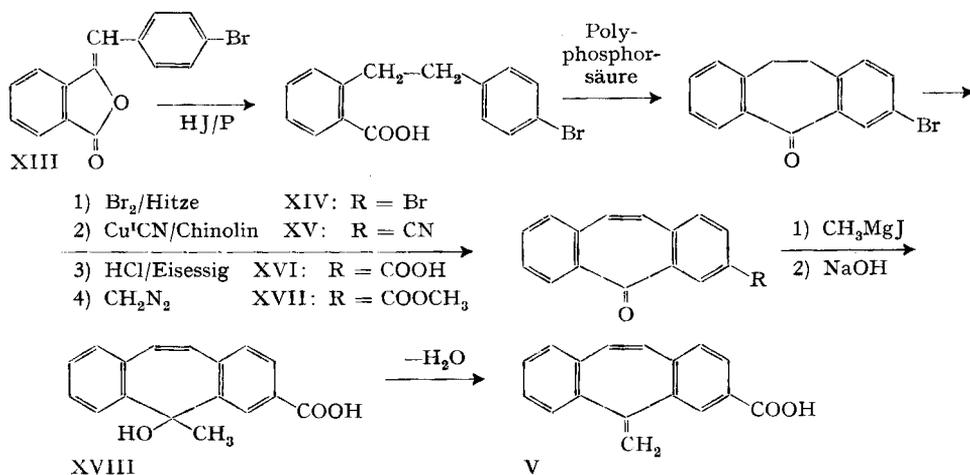
Diese Untersuchungen zeigen, dass im Gegensatz zum Dibenzo[a, e]cycloocten in der Dibenzo[a, d]cyclohepten-Reihe bei Zimmertemperatur fassbare Konformationsisomere erst durch Einführung raumerfüllender Gruppen erhalten werden. Ähnlich wie bei den atropisomeren Diphenyl- und Styryl-Verbindungen durch grosse *o*-Substituenten die freie Drehbarkeit aufgehoben wird, wird im Dibenzo[a, d]cyclohepten durch Einführung von verzweigten Methylengruppen in die Stellung 5 der Übergang von einer Konformation in die andere erschwert. Im Übergangszustand müssen sämtliche Atome des Tricyclus, die Methylengruppe und die daran haftenden Atome in einer Ebene liegen. Dabei wird eine sterische Hinderung der Seitenkette mit den in Stellung 4 und 6 stehenden aromatischen Wasserstoffatomen bei Verbindung III gleichzeitig zweimal, bei IV nur einmal und bei V überhaupt nicht erfolgen. Bei Verbindung VIII liegen die Verhältnisse komplizierter, da wegen der Beweglichkeit der Äthylenbrücke nicht nur zwei, sondern vier Konformationen möglich sind. Wie Modelle zeigen, sind im 10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten die Phenylringe gegeneinander verdreht und liegen beim Umklappen nicht in einer Ebene. Die steri-

sche Hinderung der Seitenkette mit den aromatischen Wasserstoffen kann daher bei VIII im Gegensatz zu III nicht gleichzeitig auf beiden Seiten wirksam sein. Die grossen Stabilitätsunterschiede lassen sich also qualitativ mit einer sterischen Hinderung erklären.

Synthesen. Verbindung Ia wurde aus [(1-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-magnesiumchlorid und 5*H*-Dibenzo[*a, d*]cyclohepten-5-on (X) hergestellt. Auch Ib liess sich in guter Ausbeute aus X gewinnen. Dabei wurde X zuerst mit Picolinyllithium umgesetzt, das entstandene Carbinol XI mit Dimethylsulfat quartärisiert und das schaumige Salz XII mit Platin in Methanol katalytisch hydriert.



III und IV waren schon bekannt [7] [8]. Die Säure V wurde auf nachstehend skizzierten Weg hergestellt. Wir gingen von *p*-Brombenzalptalid (XIII) aus, das auf dem für die Synthese von 5*H*-Dibenzo[*a, d*]cyclohepten-5-onen üblichen Weg [9] in 3-Brom-5*H*-dibenzo[*a, d*]cyclohepten-5-on XIV übergeführt wurde. Dieses lieferte



beim Erwärmen mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin die Cyanverbindung XV in guter Ausbeute. Nach Verseifen mit Eisessig-Salzsäure 1:1 und Veresterung der Säure XVI mit Diazomethan wurde der Ester XVII mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt. Das

rohe Carbinol wurde dann mit Natronlauge zur Säure XVIII verseift, die beim Erwärmen mit Jod Wasser abspaltete.

Die Verbindungen VII, VIII und IX erhielten wir ohne besondere Schwierigkeiten durch Einwirkung von (1-Methyl-4-piperidyl)-magnesiumchlorid auf 2-Chlor-10,10-dimethyl-9,10-dihydroanthracen-9-on (das nach einem Verfahren von CURTIN [10] aus 2-Chloranthron-(9) hergestellt wurde) bzw. auf 3-Chlor-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo-[a, d]cyclohepten-5-on oder 2,2',4-Trimethylbenzophenon, und Dehydratisierung der zuerst entstehenden Carbinole mit Säuren.

Wir danken Herrn Prof. ARIGONI, ETH Zürich, für wertvolle Diskussionen und Herrn Dr. FREI von unserer physikalisch-chemischen Abteilung für die Berechnung der thermodynamischen Daten.

Experimenteller Teil

A. Synthesen und Racematspaltungen. – Die Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden an Silicagel ausgeführt. Fließmittel: Äther/Hexan 4:1, ausgeschüttelt mit konz. NH_4OH ; Nachweisreagenz: Joddämpfe.

5-[(1-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-5*H*-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-ol (Ia). 2,5 g mit Jod aktivierte Magnesiumspäne wurden mit 10 ml abs. Tetrahydrofuran überschichtet. Dann gab man 3 ml einer Lösung von 14,8 g (0,1 Mol) (1-Methyl-3-piperidyl)-methylchlorid [11] in 25 ml Tetrahydrofuran und 0,3 ml Äthylenbromid zu und tropfte, sobald die Reaktion in Gang kam, die restliche (1-Methyl-3-piperidyl)-methylchlorid-Lösung zu, wobei das Reaktionsgemisch ständig kochte. Anschließend kochte man noch zwei Stunden unter Rückfluss, kühlte dann auf 30° ab und gab in Portionen 10,3 g (0,05 Mol) 5*H*-Dibenzo[a, d]cyclohepten-5-on [9] zu. Nun wurde nochmals 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann in 300 ml 10-proz. Ammoniumchloridlösung eingerührt und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat wurde eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute 13,5 g. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Aceton umkristallisiert: Smp. $144\text{--}145^\circ$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ON}$	Ber. C 82,7	H 7,9	O 5,0	N 4,4%
(319,45)	Gef. „ 82,2	„ 7,8	„ 5,3	„ 4,6%

5-[(1-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-5*H*-dibenzo[a, d]cyclohepten (IIa). 13 g Ia wurden mit 125 ml Eisessig und 40 ml konz. Salzsäure 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Aceton gelöst. Es kristallisierten 13,3 g 5-[(1-Methyl-3-piperidyl)-methyl]-5*H*-dibenzo[a, d]cyclohepten-hydrochlorid, die nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther bei $237\text{--}239^\circ$ (Zers.) schmolzen.

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}\cdot\text{HCl}$	Ber. C 78,2	H 7,2	N 4,1	Cl 10,5%
(337,89)	Gef. „ 77,6	„ 7,0	„ 4,2	„ 10,7%

Es handelt sich nach DC und NMR.-Spektrum um ein Gemisch von zwei Verbindungen im Verhältnis von ca. 1:1. *Substanz A*: Rf 0,39; *Substanz B*: Rf 0,56. NMR.-Spektrum in CDCl_3 : 2 N-CH_3 -Banden bei 164 und 150 cps.

Base IIa: 13 g Hydrochlorid wurden mit verd. Natronlauge und Chloroform durchgeschüttelt. Die Chloroformlösung wurde dann über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der harzartige Rückstand wurde mit Hexan aufgeköcht und die Lösung, die noch braune Flocken enthielt, über Hyflo filtriert. Beim Erkalten kristallisierten 4,2 g farblose Prismen vom Smp. $117\text{--}118^\circ$. Aus der Mutterlauge kristallisierten nochmals 3,0 g vom gleichen Smp. Man kristallisierte aus Aceton um: Smp. $117\text{--}119^\circ$.

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}$ (301,43)	Ber. C 87,7	H 7,7	N 4,6%	Gef. C 87,4	H 7,7	N 4,7%
---	-------------	-------	--------	-------------	-------	--------

Es handelt sich nach DC um *Substanz B*, die A nur noch in Spuren enthält. Im NMR.-Spektrum (in CDCl_3) erscheint eine starke N-CH_3 -Bande bei 125 und eine sehr kleine Bande bei 138 cps. Nach vier Tagen bei Zimmertemperatur oder 2 Std. Rückfluss sind die Banden bei 125 und 138 cps ca. gleich gross.

5-(2-Pyridylmethyl)-5*H*-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-ol (XI). Zu einer Suspension von 1,39 g fein zerschnittenem Lithiumdraht in 75 ml abs. Äther tropfte man während $1\frac{1}{2}$ Std. 15,7 g Brombenzol,

wobei der Äther ständig kochte und das Lithium praktisch vollständig gelöst wurde. Man kochte noch $\frac{1}{2}$ Std., tropfte dann 9,5 g α -Picolin zu und kochte nochmals $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss. Dann wurde auf 20° abgekühlt und in Portionen 10,3 g fein verriebenes 5H-Dibenzo[a, d]cyclohepten-5-on eingetragen. Anschliessend wurde 1 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, dann das Reaktionsgemisch in 200 ml 10-proz. Ammoniumchloridlösung eingerührt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 10,5 g XI vom Smp. 106–108°. Das Analysenpräparat schmolz bei 107–108°.

$C_{21}H_{17}ON$	Ber. C 84,2	H 5,7	O 5,3	N 4,7%
(299,37)	Gef. „ 84,1	„ 5,7	„ 5,6	„ 4,4%

5-[(1-Methyl-2-piperidyl)-methyl]-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-ol (Ib). 15 g XI, 40 ml Aceton und 7,5 g Dimethylsulfat wurden 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann kühlte man ab, gab 80 ml Äther zu und dekantierte vom ausgefallenen, harzigen Niederschlag ab. Dieser wurde noch dreimal mit Äther verrieben und dann im Exsikkator getrocknet. Das schaumige, quartäre Methylsulfat XII wurde dann in 150 ml Methanol gelöst und die Lösung mit 0,3 g Platinoxid und Wasserstoff geschüttelt, wobei in 4 Std. die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen wurde. Dann wurde der Katalysator abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand mit verd. Natronlauge und Methylenchlorid durchgeschüttelt. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Aceton umkristallisiert: 12,5 g Ib vom Smp. 152–153°.

$C_{22}H_{25}ON$	Ber. C 82,7	H 7,9	O 5,0	N 4,4%
(319,45)	Gef. „ 82,7	„ 7,8	„ 5,3	„ 4,0%

5-[(1-Methyl-2-piperidyl)-methyl]-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten (IIb). 7,5 g Ib, 75 ml Eisessig und 30 ml konz. Salzsäure wurden 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann dampfte man im Vakuum ein und schüttelte den Rückstand mit verd. Natronlauge und Methylenchlorid durch. Der Methylenchloridextrakt wurde über Kaliumcarbonat getrocknet, eingedampft und dann in Pentan gelöst. Harzartige Flocken wurden abfiltriert und das Filtrat wieder eingedampft. Das zurückbleibende, zähe Öl ist nach DC und NMR.-Spektrum ein Gemisch aus zwei Komponenten (2 Singulette bei 111 und 149 cps für CH_3N ; 2 Dublette bei 321 und 330 bzw. 326 und 335 cps für $CH=C$; Verhältnis ca. 2:1).

Das Isomerengemisch wurde in Aceton gelöst, die Lösung mit ätherischem Chlorwasserstoff kongosauer gestellt und im Vakuum eingedampft. Der schaumige Rückstand wurde in Isopropanol gelöst und mit aus einer Vorprobe erhaltenem Hydrochlorid A angeimpft. Nach einer Stunde bei Zimmertemperatur wurden 2,0 g Hydrochlorid abfiltriert, in denen Substanz A stark angereichert ist. Smp. 252–255° (Zers.). NMR.: 180 cps für CH_3N ; Dublett bei 354 und 364 cps für $-CH=C$.

$C_{22}H_{23}N, HCl$ (337,89)	Ber. C 78,2	H 7,2	Cl 10,5%	Gef. C 78,2	H 7,5	Cl 10,5%
-------------------------------	-------------	-------	----------	-------------	-------	----------

Die Mutterlaugen wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Äthanol gelöst. Nach 1 Std. bei 0° wurden 2,5 g Hydrochlorid abfiltriert, in denen Substanz B stark angereichert ist. Sie wurden aus Äthanol umkristallisiert: Smp. 130–132°. NMR.: 138 cps für CH_3N ; Dublett bei 348 und 358 cps für $-CH=C$.

$C_{22}H_{23}N, HCl, C_2H_5OH$	Ber. C 75,1	H 7,9	Cl 9,2	OC_2H_5 11,7%
(383,96)	Gef. „ 74,7	„ 8,0	„ 9,3	„ 11,2%

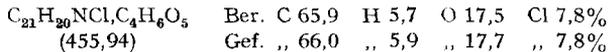
Die Mutterlaugen wurden wieder eingedampft und der Rückstand in Isopropanol gelöst. Es kristallisierten nochmals 3,1 g Hydrochlorid vom Smp. \sim 220–252°, in denen Substanz B überwiegt.

3-Chlor-5-(1-Methyl-4-piperidyliden)-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten (III). 13 g 3-Chlor-5-(1-methyl-4-piperidyl)-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-ol [7] wurden mit 130 ml 84-proz. Phosphorsäure $1\frac{1}{2}$ Std. auf 140° erwärmt. Dann wurde auf Wasser gegossen, unter Kühlung mit 50-proz. Kalilauge alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde eingedampft und der kristalline Rückstand zweimal aus Aceton umkristallisiert. Smp. 153–154°; Ausbeute 78%.

$C_{21}H_{20}NCl$	Ber. C 78,4	H 6,3	N 4,4	Cl 11,0%
(321,85)	Gef. „ 78,2	„ 6,3	„ 4,2	„ 11,3%

Antipodenspaltung: 6,44 g (0,02 Mol) III und 2,68 g (0,02 Mol) L-Äpfelsäure wurden in 90 ml Methanol gelöst. Beim Erkalten kristallisierten 4,15 g Hydrogen-L-malat; sint. \sim 176°, Smp. 184–

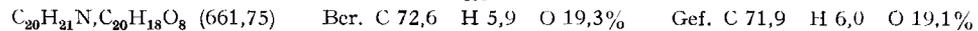
187° (Zers.); $[\alpha]_{436}^{20} = -78,7^\circ$, $c = 1,410$ (Pyridin). Diese wurden dreimal aus Methanol umkristallisiert, worauf die Drehung konstant blieb. Man erhielt 0,9 g; sint. 189°, Smp. 192–195° (Zers.); $[\alpha]_{436}^{20} = -130^\circ$, $c = 0,971$ (Pyridin).



0,75 g Hydrogen-L-malat wurde durch Ausschütteln mit Sodalösung und Methylenchlorid in die (-)-Base III übergeführt und diese aus Aceton umkristallisiert. Man erhielt 0,35 g; sint. 177°, Smp. 178–180°; $[\alpha]_{436}^{20} = -235^\circ$, $c = 0,939$ (CH_2Cl_2).

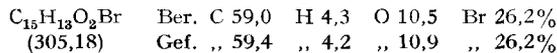
Die Mutterlauge der ersten Fraktion wurde im Vakuum eingedampft und durch Ausschütteln mit Sodalösung und Methylenchlorid in die Base übergeführt. Diese wurde dreimal aus Aceton umkristallisiert, worauf die Drehung konstant blieb. Man erhielt 0,73 g (+)-3-Chlor-5-(1-methyl-4-piperidyliden)-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten; sint. 179°, Smp. 180–181°; $[\alpha]_{436}^{20} = +237^\circ$, $c = 1,020$ (CH_2Cl_2).

Spaltung von 5-(3-Dimethylaminopropyliden)-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten (IV). Die Lösung von 9,16 g 5-(3-Dimethylaminopropyliden)-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten [8] in 20 ml Aceton wurde mit einer warmen Lösung von 12,86 g Di-(O-p-toluoyl)-D-weinsäure in 50 ml Aceton versetzt. Dann wurde abgekühlt und mit aus einer Vorprobe erhaltenen Kristallen angeimpft. Nach 10 Min. wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Er wurde in 25 ml Methanol gelöst und die Lösung mit 150 ml Äther versetzt, worauf die Kristallisation einsetzte. Nach 15 Min. wurde abfiltriert, mit Methanol/Äther 1:6 und Äther gewaschen und im Vakuum bei 40° getrocknet. Man erhielt 5,5 g Hydrogen-di-(O-p-toluoyl)-D-tartrat ($[\alpha]_{436}^{20} = -153^\circ$, $c = 1,2$; CH_3OH), die in 30 ml Methanol bei 40° gelöst wurden. Die Lösung wurde sofort auf 20° abgekühlt und mit 90 ml Äther versetzt. Der auskristallisierte Niederschlag wurde nach 20 Min. abfiltriert, mit Methanol/Äther 1:4 und Äther gewaschen und im Vakuum bei 40° getrocknet. 3,65 g; Smp. 140–142° (Zers.); $[\alpha]_{436}^{20} = -143^\circ$ nach 5 Min.; Enddrehung $[\alpha]_{436}^{20} = -199,5^\circ$, $c = 1,82$ (CH_3OH).

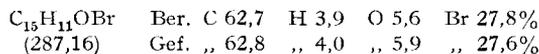


Die erste Mutterlauge wurde im Vakuum bei 20° eingedampft. Der Rückstand wurde mit eiskalter Sodalösung und Hexan durchgeschüttelt, die Hexanlösung kurz über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde dann in 10 ml Aceton gelöst und mit einer Lösung von 4,8 g Di-(O-p-toluoyl)-L-weinsäure in 20 ml Aceton versetzt. Beim Kratzen kristallisierte sofort das Hydrogen-di-(O-p-toluoyl)-L-tartrat aus. Es wurde nach 10 Min. abfiltriert (4,2 g) und in 20 ml Methanol bei 40° gelöst. Die Lösung wurde sofort abgekühlt und mit 100 ml Äther versetzt. Nach 20 Min. wurden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und im Vakuum bei 40° getrocknet. 2,6 g; Smp. 140–142° (Zers.); $[\alpha]_{436}^{20} = +148^\circ$ nach 5 Min., $c = 1,2$ (CH_3OH).

o-(p-Bromphenäthyl)-benzoesäure. 186 g p-Brombenzalphtalid (XIII) [12], 320 ml Jodwasserstoffsäure (d 1,7) und 55 g roter Phosphor wurden 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde auf 1 l Wasser gegossen, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Er wurde dann mit 0,5 l konz. Ammoniumhydroxidlösung 30 Min. unter Rühren gekocht. Nach Erkalten wurde filtriert und das Filtrat mit 20-proz. Salzsäure kongosauer gestellt. Die ausgefallene Säure wurde abfiltriert, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert. Smp. 127–128°; Ausbeute 66%.



3-Brom-10, 11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-on. 140 g o-(p-Bromphenäthyl)-benzoesäure und 700 g Polyphosphorsäure wurden 3 Std. auf 170° erwärmt. Dann wurde in 3 l Eiswasser eingegossen und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde dann mit Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand destilliert, wobei bei 205–207°/0,1 Torr 3-Brom-10, 11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-on destillierte. Es wurde zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 79–80°; Ausbeute 66%.



3-Brom-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-on (XIV). Zu einer Schmelze von 3-Brom-10, 11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-on wurden bei 130° unter Belichten und gutem Rühren 31 ml Brom getropft. Man rührte noch 30 Min. und destillierte dann im Wasserstrahlvakuum im

VIGREUX-Kolben. Das bei 205–210°/13 Torr destillierende Produkt wurde zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 107–108°; Ausbeute 52%.

$C_{15}H_9OBr$	Ber. C 63,2	H 3,2	O 5,6	Br 28,0%
(285,15)	Gef. „ 63,4	„ 2,9	„ 5,7	„ 28,1%

3-Cyan-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-on (XV). 30 g XIV, 18,6 g Kupfer(I)-cyanid und 100 ml Chinolin wurden 25 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit 1 l ca. 2N-Salzsäure und 300 ml Methylenchlorid verrührt, über Hyflo filtriert, die Methylenchloridschicht abgetrennt und die saure Lösung noch zweimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Auszüge wurden dann mit verd. Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton umkristallisiert: 14,9 g; Smp. 177–178°. Aus der Mutterlauge wurden noch 3,7 g vom Smp. 175–177° erhalten. Ausbeute 76%.

$C_{16}H_9ON$	Ber. C 83,1	H 3,9	O 6,9	N 6,1%
(231,25)	Gef. „ 83,0	„ 3,9	„ 6,9	„ 6,2%

3-Carboxy-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-on (XVI). 10 g XV wurden mit 400 ml Eisessig und 400 ml konz. Salzsäure 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde abgekühlt, die ausgefallene Säure abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. 10,5 g; sint. 265°, Smp. 270–271°. 1 g wurde in 3,5 ml Dimethylsulfoxid gelöst und dann langsam mit 10 ml Äthanol versetzt: Smp. 274°.

$C_{16}H_{10}O_3$ (250,25)	Ber. C 76,8	H 4,0	O 19,2%	Gef. C 76,9	H 4,2	O 19,4%
----------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

3-Methoxycarbonyl-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-on (XVII). Die Lösung von 9,2 g XVI in 200 ml Dimethylsulfoxid wurde unter Kühlung mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbe Farbe bestehen blieb. Nach 1 Std. wurde mit 250 ml Methylenchlorid versetzt und dreimal mit je 2 l Wasser, dann zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. 7,3 g; Smp. 129–131°. Zur Analyse wurde nochmals aus Aceton umkristallisiert: Smp. 132–134°.

$C_{17}H_{12}O_3$	Ber. C 77,3	H 4,6	O 18,2	OCH ₃ 11,7%
(264,28)	Gef. „ 77,4	„ 4,3	„ 18,3	„ 11,8%

3-Carboxy-5-methyl-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-ol (XVIII). Zu einer Lösung von 7,9 g XVII in 70 ml Methylenchlorid und 45 ml Äther tropfte man während 45 Min. eine Methylmagnesiumjodid-Lösung, die aus 0,73 g Magnesiumspänen, 4,23 g Methyljodid und 100 ml Äther bereitet wurde. Man rührte dann noch 1 Std. bei Zimmertemperatur weiter, goss das Reaktionsgemisch auf 200 ml 10-proz. Ammoniumchloridlösung und trennte die organische Phase ab. Dann wurde noch zweimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende braune Öl wurde in 20 ml Methanol gelöst, worauf 2,05 g vom Smp. 123–128° kristallisierten. Die Mutterlauge wurde eingedampft. Es blieben 5,8 g braunes, harzartiges Produkt zurück. Dieses wurde in 30 ml Äthanol heiss gelöst. Dann gab man 30 ml 2N-Natronlauge zu und kochte 2 Std. unter Rückfluss. Der Alkohol wurde dann im Vakuum abgedampft und der schmierig ausgefallene Rückstand in 700 ml Wasser gelöst. Man schüttelte zweimal mit Äther aus, der verworfen wurde, dampfte die wässrige Lösung etwas ein, um gelösten Äther zu entfernen, und stellte mit Salzsäure kongosauer. Die ausgefallene Säure wurde abfiltriert und getrocknet. 5,0 g; sint. 235°, Smp. 247–250°. Zur Analyse wurde eine Probe aus Essigsäure-äthylester umkristallisiert. Smp. unverändert.

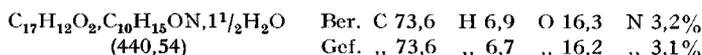
$C_{17}H_{14}O_3$ (266,30)	Ber. C 76,7	H 5,3	O 18,0%	Gef. C 77,1	H 5,3	O 18,5%
----------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

3-Carboxy-5-methylen-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten (V). 2 g XVIII und einige Kristalle Jod wurden im Kugelrohr 30 Min. bei 12 Torr auf 100° erwärmt. Dann wurde im Hochvakuum sublimiert, wobei bei 0,01 Torr die Substanz von 210–240° überging. Die Operation wurde dann nochmals wiederholt und das Sublimat zweimal aus Essigsäure-äthylester umkristallisiert. 1,3 g; sint. 230°, Smp. 252–253°.

$C_{17}H_{12}O_2$ (248,28)	Ber. C 82,2	H 4,9	O 12,9%	Gef. C 82,0	H 4,8	O 13,2%
----------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

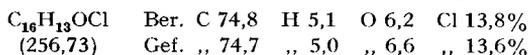
1-Ephedrin-salz von V. 1 g V und 665 mg l-Ephedrin wurden in 15 ml Aceton gelöst. Nach zweistündigem Stehen im Eisschrank wurde abfiltriert. Der Rückstand wurde bei 50° in 3 ml Äthanol

gelöst, die Lösung filtriert und mit 3 ml Äthanol nachgewaschen. Dann gab man 4 ml Wasser zu und impfte an. Nach $\frac{1}{2}$ Std. bei -5° wurde abfiltriert und im Exsikkator bei Zimmertemperatur getrocknet. 800 mg; sint. $\sim 95^\circ$, Smp. $100-110^\circ$ unter Aufschäumen. $[\alpha]_{436}^{20} = -42,5^\circ$, $c = 3$ (CH_3OH). Keine Mutarotation.

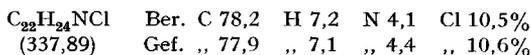


Die Lösung von 250 mg Ephedrinsalz in Methanol wurde mit einigen Tropfen 5N-Salzsäure versetzt. Die ausgefallene Säure wurde abfiltriert, mit Methanol und Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. $[\alpha]_{436}^{20} = 0^\circ$, $c = 2$ (Dimethylsulfoxid).

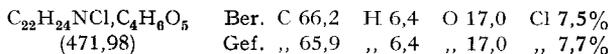
2-Chlor-10,10-dimethyl-anthron-(9). Zu 150 ml abs. Methanol wurden unter gutem Rühren und in einer N_2 -Atmosphäre 4,16 g fein zerschnittener Lithiumdraht gegeben. Dann erwärmte man auf 50° , bis sich alles Lithium umgesetzt hatte. Zu dieser Lithiummethylatsuspension wurde dann die Lösung von 64 g 2-Chloranthron-(9) [13] in 1 l abs. Toluol getropft. Dann kochte man 15 Min unter Rückfluss und dampfte anschliessend zur Trockne ein. Der feste Rückstand wurde im Stickstoffstrom auf Zimmertemperatur abgekühlt, vorsichtig (Selbstentzündung!) in einen mit Stickstoff gefüllten Autoklaven gegeben und nach Zusatz von 130 ml Methyljodid und 1,5 ml *t*-Butanol 10 Std. auf 110° erwärmt. Überschüssiges Methyljodid wurde dann abgedampft, der feste Rückstand mit 1 l Äther versetzt und die Suspension zuerst mit 1 l, dann fünfmal mit je 0,5 l CLAISEN-Alkali (1,4 kg KOH gelöst in 1 l Wasser und mit Methanol auf 4 l aufgefüllt) extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen wurde der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhielt 44,6 g 2-Chlor-10,10-dimethyl-anthron-(9) vom Smp. $104-107^\circ$. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Isopropanol Smp. $110-112^\circ$.



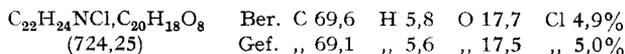
2-Chlor-10,10-dimethyl-9-(1-methyl-4-piperidyliden)-9,10-dihydro-anthracen (VII). 0,62 g mit Jod aktivierte Magnesiumspäne wurden mit 5 ml abs. Tetrahydrofuran überschichtet und mit einigen Tropfen Äthylbromid angeätzt. Dann wurde eine Lösung von 3,3 g 1-Methyl-4-chlorpiperidin [14] in 10 ml Tetrahydrofuran zugetropft und anschliessend 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde bei 20° eine Lösung von 3,27 g 2-Chlor-10,10-dimethyl-anthron-(9) in 8 ml Tetrahydrofuran zugetropft, 2 Std. bei 20° gerührt und dann auf 70 ml eiskalte 20-proz. Ammoniumchloridlösung gegossen. Nun wurde dreimal mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Auszüge mit Wasser gewaschen und dreimal mit 2N-Weinsäure extrahiert. Der Weinsäureextrakt wurde alkalisch gestellt, die ausgefallene Base in Äther aufgenommen und die Ätherlösung nach Trocknen über Kaliumcarbonat eingedampft. Das zurückbleibende rohe *2-Chlor-10,10-dimethyl-9-(1-methyl-4-piperidyl)-9,10-dihydro-anthracen-9-ol* wurde mit 80 ml Eisessig und 20 ml konz. Salzsäure 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 3,9 g *2-Chlor-10,10-dimethyl-9-(1-methyl-4-piperidyliden)-9,10-dihydro-anthracen-hydrochlorid*, Smp. $> 300^\circ$. Die aus dem Hydrochlorid bereitete Base schmolz nach Kristallisation aus Äthanol bei $145-147^\circ$.



Hydrogen-L-malat von VII: Aus der berechneten Menge Base und L-Äpfelsäure in Äthanol. Umkristallisation aus Äthanol: Smp. $115-116^\circ$ unter Entweichen von Kristalllösungsmittel. Schmilzt nach Trocknen im Hochvakuum bei $209-210^\circ$ (Zers.). $[\alpha]_{436}^{20} = +1,0^\circ$, $c = 2,0$ (CH_3OH). Keine Mutarotation.



Hydrogen-di-(O-p-toluoyl)-D-tartrat von VII: Aus Äthanol; Smp. $151-152^\circ$ (Zers.). $[\alpha]_{436}^{20} = -172^\circ$, $c = 2,0$ (CH_3OH). Keine Mutarotation.



Die aus dem Hydrogen-di-(O-p-toluoyl)-D-tartrat freigesetzte Base war optisch inaktiv.

3-Chlor-5-(1-methyl-4-piperidyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-ol. Gleich wie 5-(1-Methyl-4-piperidyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-ol [7] aus 3-Chlor-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-on. Smp. 203–205° aus Methanol.

$C_{21}H_{24}ONCl$ Ber. C 73,8 H 7,1 O 4,7 N 4,1 Cl 10,4%
(341,88) Gef. „ 73,5 „ 7,0 „ 5,0 „ 4,4 „ 10,4%

3-Chlor-5-(1-methyl-4-piperidyliden)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten (VIII). Gleich wie 3-Chlor-5-(1-methyl-4-piperidyliden)-5H-dibenzo[a, d]cyclohepten (III). Smp. 110–112° aus Hexan.

$C_{21}H_{22}NCl$ Ber. C 77,9 H 6,8 N 4,3 Cl 10,9%
(323,87) Gef. „ 78,3 „ 6,9 „ 4,3 „ 11,0%

Hydrogen-L-malat von VIII: 4 g VIII und 1,66 g L-Äpfelsäure wurden in 20 ml Äthanol auf dem Wasserbad gelöst. Dann wurde filtriert, auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit einem aus einer Vorprobe erhaltenen Präparat angeimpft. Nach 1 Std. bei Zimmertemperatur wurde abfiltriert und im Exsikkator getrocknet. Man erhielt 3,6 g Salz, das bei $\sim 120^\circ$ stark sinterte und bei 151–153° schmolz. Es enthielt nach Analyse ca. $\frac{1}{2}$ Mol. Kristallwasser. $[\alpha]_{436}^{20} = +6,2^\circ$ nach 5 Min.; Enddrehung $[\alpha]_{436}^{20} = -0,6^\circ$; $c = 4,1$ in Methanol. Dieses und ähnliche Präparate wurden für die Racemisierungsversuche verwendet. – Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Äthanol umkristallisiert und bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 154–156°.

$C_{21}H_{22}NCl, C_4H_6O_5$ Ber. C 65,6 H 6,2 O 17,5 Cl 7,7%
(457,95) Gef. „ 65,2 „ 6,0 „ 17,7 „ 7,9%

(1-Methyl-4-piperidyliden)-o-tolyl-2,4-xylyl-methan (IX). 6,45 g mit Jod aktivierte Magnesiumspäne wurden mit 25 ml abs. Tetrahydrofuran überschichtet. Dann gab man ca. 5 ml einer Lösung von 1-Methyl-4-chlor-piperidin [14] in 120 ml Tetrahydrofuran und 0,3 ml Äthylbromid zu und erwärmte, bis die Reaktion in Gang kam. Dann wurde die restliche 1-Methyl-4-chlor-piperidin-Lösung zugetropft, wobei das Reaktionsgemisch ständig kochte. Anschliessend wurde noch 1 Std. unter Rückfluss gekocht, dann auf 10° abgekühlt und die Lösung von 2,2',4-Trimethylbenzophenon [15] in 30 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Man rührte darauf noch 2 Std. bei Zimmertemperatur, goss dann auf 300 ml 20-proz. Ammoniumchloridlösung, verrührte mit Äther, filtrierte über Hyflo und schüttelte noch zweimal mit Äther aus. Die vereinigten Ätherextrakte wurden dann mit 5-proz. Essigsäure ausgezogen, die wässrige Lösung mit 50-proz. Kalilauge alkalisch gestellt und wieder mit Äther extrahiert. Das nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers zurückbleibende zähe Harz (29,7 g) wurde in 60 ml Aceton gelöst. Dann gab man 10,7 g Maleinsäure zu, löste in der Hitze und kühlte ab, wobei 13,9 g Maleinat kristallisierten. Es wurde aus Äthanol umkristallisiert: Smp. 212–214° (Zers.).

13 g Maleinat wurden mit 130 ml 2,5N methanolischer Salzsäure 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die Lösung mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Methylenechlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen des Methylenechloridextraktes über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Bei 0,02 Torr destillierten bei einer Badtemperatur von 130–150° 7,5 g IX als gelbes, harzartiges Öl.

$C_{22}H_{27}N$ (305,47) Ber. C 86,6 H 8,9 N 4,6% Gef. C 86,4 H 8,8 N 4,9%

Hydrogen-di(O-p-toluoyl)-D-tartrat von IX: 3 g Base und 3,8 g Di-(O-p-toluoyl)-D-weinsäure wurden in 75 ml heissem Äthanol gelöst. Beim Erkalten kristallisierten 5,1 g. $[\alpha]_{436}^{20} = -169,2^\circ$, $c = 0,934$ (CH₃OH). 5 g wurden dann aus 30 ml Methanol umkristallisiert: 1,7 g; Smp. 155° (Zers.). $[\alpha]_{436}^{20} = -169,3^\circ$, $c = 0,860$ (CH₃OH). Keine Mutarotation.

$C_{22}H_{27}N, C_{20}H_{18}O_8$ (691,82) Ber. C 72,9 H 6,6 O 18,5% Gef. C 73,3 H 6,4 O 18,6%

250 mg Di-(O-p-toluoyl)-D-tartrat wurden mit Sodalösung und Hexan geschüttelt und die Hexanlösung kurz über Kaliumcarbonat getrocknet. $[\alpha]_{436}^{20} = 0^\circ$ für die zurückerhaltene Base IX.

B. Bestimmung der Racemisierungsgeschwindigkeit. – Sämtliche Drehungen wurden auf einem lichtelektrischen PERKIN-ELMER-Polarimeter PE 141 gemessen.

Zur Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k_{rac} wurden die beobachteten Drehwerte α_t , oder bei IV-Hydrogen-di(O-p-toluoyl)-D-tartrat und VIII-Hydrogen-L-malat, bei denen die Enddrehung α_∞ nicht 0° ist, $\alpha_t - \alpha_\infty$, gegen die Zeit auf halblogarithmischem Papier aufgetragen. Es resultierten in allen Fällen Gerade. k_{rac} ergibt sich da in durch Einsetzen der graphisch ermittelten Werte für α_1 und α_2 in die Gleichung $k_{rac} = \frac{1}{2} k_b \log = \frac{1}{2} (t_2 - t_1) \cdot [\ln \alpha_1 / \alpha_2]$ [16].

Die Aktivierungsenergie E und der Frequenzfaktor A der ARRHENIUS'schen Gleichung wurden aus der Temperaturabhängigkeit von k_{rac} bestimmt [17]. Für die Berechnung der in der Tabelle S. 1239 angegebenen thermodynamischen Daten wurde die «transitionstate theory» angenommen [17].

Racemisierung von III: Lösungen von 100 mg III in 25 ml Brombenzol wurden in einem thermostatierten Gefäss erwärmt. Von Zeit zu Zeit wurde eine Probe von 1,3 ml entnommen, rasch abgekühlt und die Drehung bei 20° bestimmt. Als Thermostatflüssigkeit wurden siedendes Chlorbenzol (131,6°), siedender Eisessig (117,0°) und siedendes Toluol (110,4°) verwendet.

Versuch Nr.	$t^{\circ}\text{C}$	$k_{\text{rac}} [\text{s}^{-1}] \cdot 10^{-4}$	$t_{1/2} [\text{min}]$
1	131,6	1,2668	46
2	131,6	1,2710	45,5
3	131,6	1,2794	45
4	117,0	0,3491	165
5	117,0	0,3460	167
6	110,4	0,1881	305
7	110,4	0,1893	302

Racemisierung von IV-Hydrogen-di-(O-p-toluoyl)-D-tartrat: ca. 2-proz. Lösungen in Methanol wurden direkt in einer thermostatierten Küvette gemessen.

Versuch Nr.	$t^{\circ}\text{C}$	$k_{\text{rac}} [\text{s}^{-1}] \cdot 10^{-4}$	$t_{1/2} [\text{min}]$
1	40,0	2,4431	24
2	40,0	2,5047	23
3	30,0	0,8131	71
4	30,0	0,8089	70
5	22,0	0,3209	180
6	22,0	0,3183	185

Racemisierung von IV-Base: ca. 0,6–0,8 g IV-Hydrogen-di-(O-p-toluoyl)-D-tartrat wurden mit 10 ml eiskalter 2N-Sodalösung versetzt und dreimal mit je 2,5 ml Brombenzol ausgeschüttelt. Man trocknete 10 Min. über Kaliumcarbonat, filtrierte dann ab und bestimmte die Drehung in einer thermostatierten Küvette. Die erste Messung erfolgte 20–30 Min. nach Lösung des Salzes.

Versuch Nr.	$t^{\circ}\text{C}$	$k_{\text{rac}} [\text{s}^{-1}] \cdot 10^{-4}$	$t_{1/2} [\text{min}]$
1	29,8	2,9085	20
2	19,8	0,9210	62
3	12,9	0,3542	163
4	12,9	0,3728	155

Racemisierung von VIII-Hydrogen-L-malat: ca. 4–7-proz. Lösungen in Methanol wurden direkt in einer thermostatierten Küvette gemessen.

Versuch Nr.	$t^{\circ}\text{C}$	$k_{\text{rac}} [\text{s}^{-1}] \cdot 10^{-4}$	$t_{1/2} [\text{min}]$
1	19,8	4,790	12
2	19,8	4,905	12
3	12,6	2,084	28
4	12,6	2,040	28
5	0	0,373	155
6	0	0,375	154

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 3-Chlor-5-(1-methyl-4-piperidyliden)-5*H*-dibenzo[a, d]cyclohepten (III), 5-(3-Dimethylaminopropyliden)-5*H*-dibenzo[a, d]cyclohepten (IV) und 3-Chlor-5-(1-methyl-4-piperidyliden)-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[a, d]cyclohepten (VIII) in optische Antipoden gespalten und deren Racemisierungsgeschwindigkeiten bestimmt. Durch Einführung von grossen Substituenten in die Stellung 5 des 5*H*-Dibenzo[a, d]cycloheptens wird der Übergang von einer Konformation in die andere so stark erschwert, dass bei Zimmertemperatur Konformationsisomere gefasst werden können.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 13. Mitteilung: A. EBNÖTHER & E. JUCKER, *Helv.* **47**, 745 (1964).
- [2] F. A. L. ANET, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 458 (1964); F. R. JENSEN & L. A. SMITH, *ibid.* **86**, 956 (1964); K. CONROW, M. E. H. HOWDEN & D. DAVIS, *ibid.* **85**, 1929 (1963); R. E. DAVIS & A. TULINSKY, *Tetrahedron Letters* (London) **1962**, 839.
- [3] W. TOCHTERMANN, U. WALTER & A. MANNSCHRECK, *Tetrahedron Letters* (London) **1964**, 2981.
- [4] K. MISLOW & H. D. PERLMUTTER, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 3591 (1962).
- [5] W. TOCHTERMANN & H. KÜPPERS, *Angew. Chem.* **77**, 173 (1965).
- [6] D. Y. CURTIN, C. G. CARLSON & C. G. McCARTY, *Canad. J. Chemistry* **42**, 565 (1964).
- [7] MERCK & Co., US Pat. 3014911.
- [8] HOFFMANN-LA ROCHE, Schweiz. Pat. 356759/60.
- [9] W. TREIBS & H.-J. KLINKHAMMER, *Chem. Ber.* **83**, 367 (1950); **84**, 671 (1951).
- [10] D. Y. CURTIN, R. C. TUITES & D. H. DYBVIG, *J. org. Chemistry* **25**, 155 (1960).
- [11] R. F. FELDKAMP, A. FAUST & J. CUSHMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 3833 (1952).
- [12] C. F. H. ALLEN & J. W. GATES, *J. Amer. chem. Soc.* **65**, 419 (1943).
- [13] W. BRADLEY & L. J. WATKINSON, *J. chem. Soc.* **1956**, 319.
- [14] S. M. McELVAIN & K. RORIG, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 1826 (1948).
- [15] A. W. SMITH, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **24**, 4025 (1891).
- [16] D. F. SMITH, *J. Amer. chem. Soc.* **49**, 43 (1927).
- [17] G. F. BUNNET in A. WEISSBERGER, *Technique of Organic Chemistry*, Vol. VIII, Part I, S. 199 (1961), Interscience Publishers, Inc., New York.

137. Salzkryoskopie III.

Eine verbesserte Apparatur zur Bestimmung der Depression
des Umwandlungspunktes von GLAUBER-Salz

von B. Magyar und G. Schwarzenbach

(28. V. 65)

A. Allgemeines. – In der Chemie der Metallkomplexe kommt der Bestimmung des relativen Gewichtes der Komplex-Ionen von Salzen die gleiche Bedeutung zu wie der Bestimmung des Molekulargewichtes bei Stoffen, welche Molekeln zu Bausteinen haben. Die üblichen kryoskopischen und ebullioskopischen Methoden sind für Salze aber praktisch unbrauchbar, weil Lösungen mit Ionen in molekularen Lösungsmitteln (z. B. Wasser) sich selbst bei sehr kleinen Konzentrationen ($c > 10^{-4}$) nicht mehr ideal