

wandlungstemperatur ist sehr wahrscheinlich ein dynamisches Gleichgewicht zwischen den zwei Enantiomeren der Molekel vorhanden. Dieses Gleichgewicht bewirkt, dass eine gegebene Molekel eine ganz bestimmte Wahrscheinlichkeit besitzt, in einer gewissen Zeit eine innere Umwandlung in sein Enantiomeres vorzunehmen. Unterhalb der Umwandlungstemperatur verlieren die Molekeln die Möglichkeit der Inversion. Die Struktur ist dann in eine bestimmte Anordnung eingefroren. Diese ist innerhalb einer (201)-Ebene geordnet, aber in den andern Richtungen ungeordnet. Die Struktur der Tieftemperaturphase wurde bis jetzt noch nicht aufgeklärt. Wir geben hier nur noch die Zellkonstanten der Verbindung bei -100° an, $a = 13,18 \text{ \AA}$, $b = 8,14 \text{ \AA}$, $c = 5,36 \text{ \AA}$, $\beta = 98^\circ 51'$.

Wir danken Frau EFFI HUBER-BUSER für die Übersetzung des englischen Textes.

Für die Ausführung dieser Arbeit standen Mittel des SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG zur Verfügung.

SUMMARY

Cyclododecane crystallises at room temperature in the monoclinic system, $a = 13.27 \text{ \AA}$, $b = 8.28 \text{ \AA}$, $c = 5.44 \text{ \AA}$, $\beta = 99^\circ 32'$ ($Z = 2$), space group $C2/m$. The crystal structure was determined from the three-dimensional PATTISON function and refined by three-dimensional difference syntheses. Because of the large temperature factor and of disorder arising from the presence of statistical mirror planes at $y = 0$ and $y = \frac{1}{2}$, the observed data are almost equally compatible with two possible molecular conformers. Both of these are built of four nearly planar zig-zag units each of four atoms, with an atom shared in common between successive units, but the conformations about the C–C bonds formed by the common atoms are all anti-skew for one model and all syn-skew for the other. Reasons are given for regarding the syn-skew model as the more likely.

At lower temperatures, between -80° and -100° , the crystals undergo a reversible second-order transformation into another phase, the nature of which is not yet completely understood.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

4. Über die Konstitutionsermittlung und Synthese eines Metaboliten von N-(γ -Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl-hydrochlorid (Tofranil®)

von W. Schindler

(13. X. 59)

Bei der Untersuchung des Stoffwechsels von Tofranil¹⁾ [Wirksubstanz: N-(γ -Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl-hydrochlorid (I)] ist papierchromatographisch im Urin von Patienten eine Substanz nachgewiesen worden, die in ihrer Laufgeschwindigkeit nicht dem Tofranil® entsprach²⁾. Wir haben vermutet, dass diese Verbindung ein Oxydationsprodukt von Tofranil® ist.

¹⁾ «Tofranil®», registrierte Marke der J. R. GEIGY AG.

²⁾ B. HERRMANN & R. PULVER, im Druck.

Um grössere Substanzmengen von diesem oder einem ähnlichen Oxydationsprodukt synthetisch zu gewinnen, wurde I nach der Methode von UDENFRIEND und Mitarb.³⁾ mit Sauerstoff in Gegenwart von Ascorbinsäure, Ferrosulfat und Äthylen-diamin-tetraessigsäure (EDTA) in gepufferter Lösung oxydiert. Wie aus Vorversuchen bekannt war, lässt sich die freie Base von I aus 70-proz. Methylalkohol quantitativ mit Pentan extrahieren. Eine weitgehende Anreicherung konnte deshalb durch Verteilung des Oxydationsgemisches zwischen Pentan und 70-proz. Methyl-

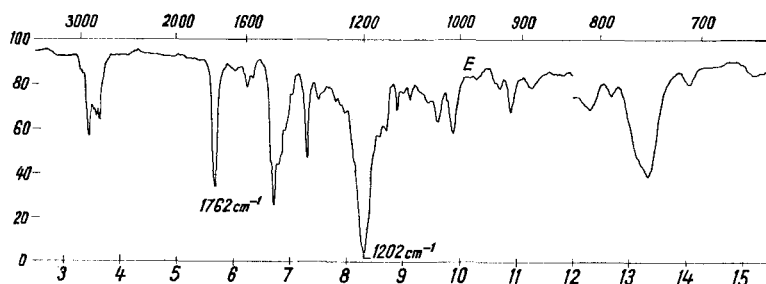


Fig. 1. IR.-Spektrum

E: N-(γ -Dimethylaminopropyl)-2-acetoxy-iminodibenzyl (III), von 2,5–12 μ als Tetrachlorkohlenstoff-Lösung (ca. 3-proz., 0,1 mm) und oberhalb von 12 μ als unverdünnte Flüssigkeit aufgenommen

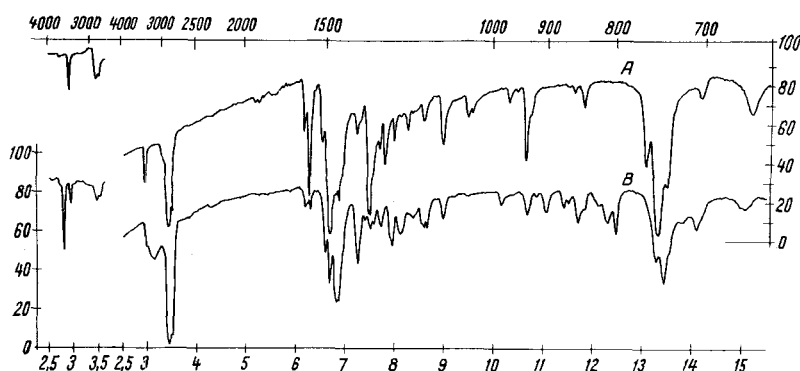


Fig. 2. IR.-Spektren

A: Iminodibenzyl. B: 2-Hydroxy-iminodibenzyl (IV). Beide Substanzen in Nujolverreibung, der Bereich von 2,5–3,6 μ ausserdem in Dichlormethan-Lösung (ca. 0,3-proz., 1 mm)

alkohol erzielt werden, wobei die Pentanphase fast alles I (als Base) und die wässrige Methylalkoholphase die Oxydationsprodukte neben viel Verunreinigungen enthielt. Die Stoffe aus der Methylalkoholphase wurden durch Adsorptionschromatographie an Silicagel gereinigt, wobei zwei Oxydationsprodukte isoliert werden konnten.

Die eine Substanz schmilzt bei 134–135°; ihre Analysenwerte stimmen mit der Formel $C_{19}H_{24}ON_2$ eines hydroxylierten N-(γ -Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyls überein, für das im folgenden die Formel II bewiesen werden wird. Die neue Substanz zeigt die charakteristische Farbreaktion des Iminodibenzyls (tiefblaue Färbung mit

³⁾ S. UDENFRIEND, C. T. CLARK, J. AXELROD & B. B. BRODIE, J. biol. Chemistry 208, 731 (1954).

Wasserstoffsuperoxyd in Gegenwart von konz. Salzsäure). Sie ist in verd. Salzsäure leicht und in verd. Natronlauge schwer löslich. Mit Essigsäureanhydrid wurde eine Verbindung erhalten, deren Analysenresultate auf ein Acetylderivat III hinweisen. Im IR.-Spektrum (Fig. 1) sind Banden bei 5,68 und 8,32 μ vorhanden, die für eine O-Acetylphenol-Gruppe sprechen.

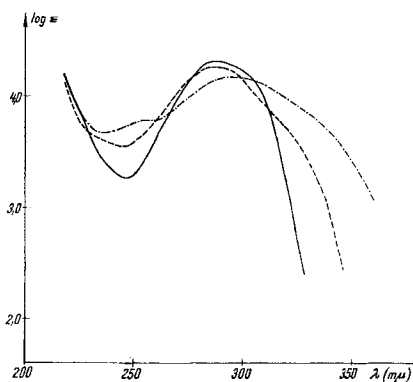


Fig. 3. UV.-Spektren

———— Iminodibenzyl (VII) - - - - - 2-Hydroxy-iminodibenzyl (IV) ohne Lauge
 - - - - - 2-Hydroxy-iminodibenzyl (IV) mit Lauge
 Alle Substanzen in 96-proz. Äthylalkohol

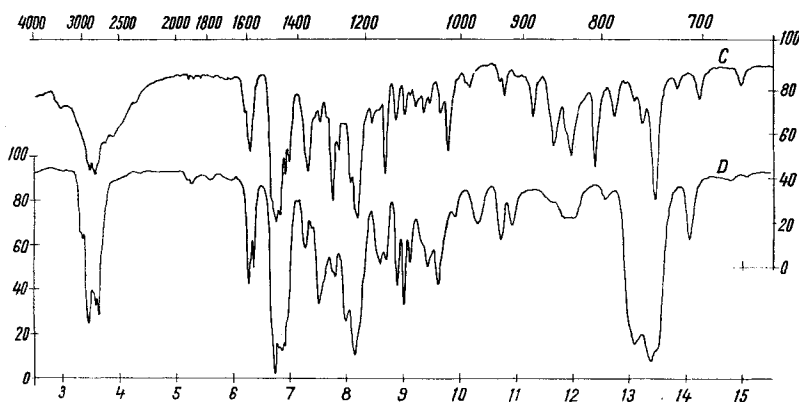


Fig. 4. IR.-Spektren

C: N-(γ -Dimethylaminopropyl)-2-hydroxy-iminodibenzyl (II) in KBr-Tablette
 D: N-(γ -Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl, freie Base von I (unverdünnt, ca. 0,01 mm)

Durch Kochen des Oxydationsproduktes II mit 45-proz. Bromwasserstoffsäure erhielt man, offenbar unter Abspaltung der am Stickstoff sitzenden basischen Seitenkette, ein Hydroxy-iminodibenzyl IV. Dieses zeigt im IR.-Spektrum (Fig. 2) Banden bei 2,8 μ (OH), 2,94 μ (NH) und eine Bande bei 12,48 μ , die für eine Substitution in 2- oder 3-Stellung⁴⁾ des Benzolkerns spricht. Im UV.-Spektrum (Fig. 3) von IV liegt das Maximum bei 287 m μ . Auf Zusatz von Natronlauge tritt eine geringe batho-

⁴⁾ Numerierung nach Ring-Index PATTERSON & CAPELL Nr. 2064.

chrome Verschiebung nach 296 m μ auf, was auch bei anderen Phenolen beobachtet wurde. Durch energische Acetylierung wurde aus dem Hydroxy-iminodibenzyl IV ein N,O-Diacetyl-Derivat V erhalten, das partiell zum N-Acetyl-Derivat VI verseift werden konnte.

Entsprechend diesen Resultaten muss die Verbindung II als ein N-(γ -Dimethylaminopropyl)-hydroxy-iminodibenzyl angesehen werden. Es blieb nun noch, die Stellung der Hydroxylgruppe im Benzolkern zu beweisen.

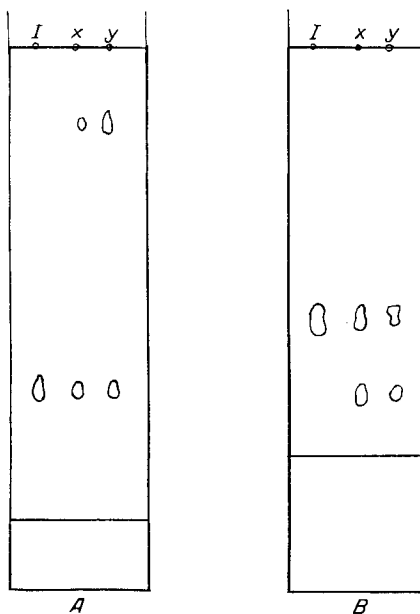


Fig. 5. Chromatogramme

A: I = 50 γ N-(γ -Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl-hydrochlorid (I); X = 50 γ Metabolitengemisch aus Harn; Y = ca. 50 γ chemisches Oxydationsgemisch aus I. – WHATMAN III, Formamid imprägniert; Lösungsmittel: Toluol 80, n-Butanol 20, 2 N. Salzsäure 100

B: I = 50 γ N-(γ -Dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl-hydrochlorid (I); X = ca. 50 γ Metabolitengemisch aus Harn; Y = ca. 50 γ chemisches Oxydationsgemisch aus I. – WHATMAN III; Lösungsmittel: 20 ml konz. Ammoniak, 80 ml Wasser, 50 ml 95-proz. Alkohol

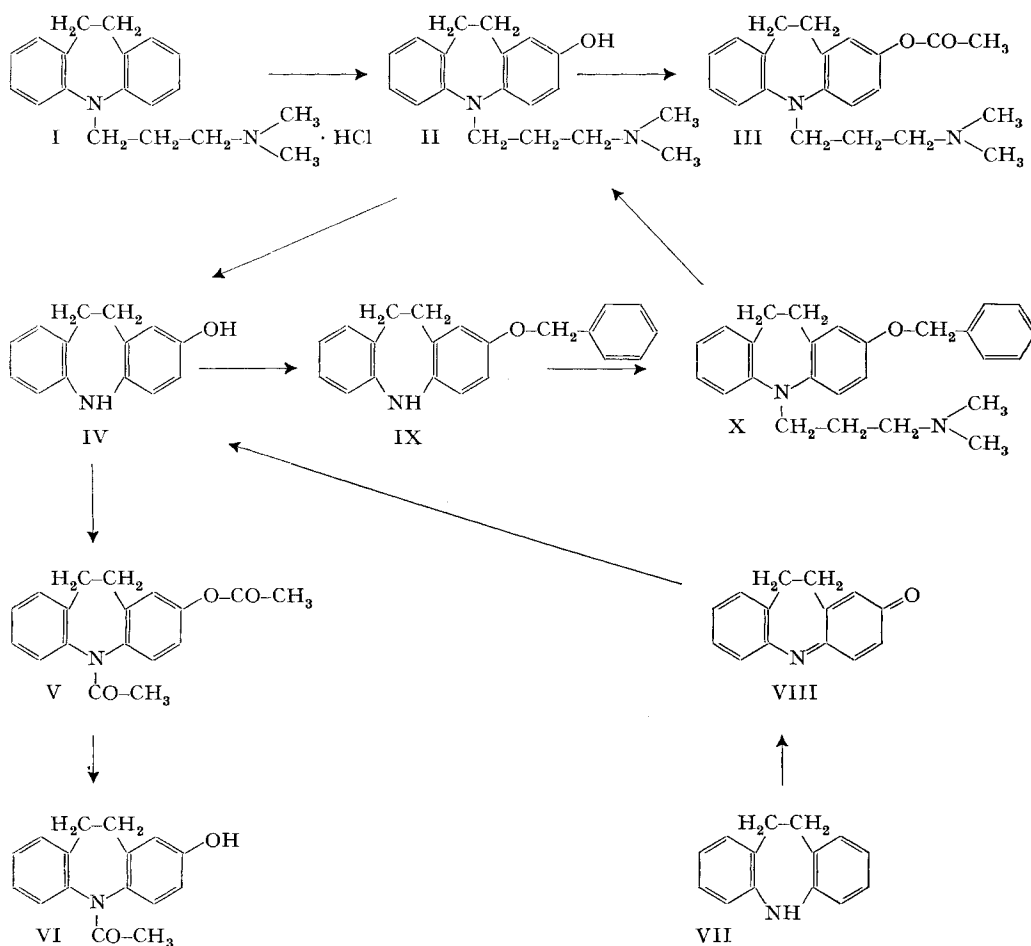
Entwicklung: 1. Besprühen mit konz. Salzsäure; 2. Besprühen mit 0,5-proz. diazotiertem p-Nitranilin

Nach den IR.-Spektren (Fig. 4) kommen nur die Stellungen 2 und 3 in Betracht. Nach TEUBER⁵⁾ lassen sich mit Kaliumnitrosodisulfonat (FREMY'sches Salz) einwertige Phenole oder Aminophenole zu den entsprechenden Chinonen bzw. Chinonimininen oxydieren. Iminodibenzyl (VII) lieferte unter diesen Bedingungen das 2-Oxo-10,11-dihydro-2H-dibenzo[b,f]azepin (VIII)⁵⁾, das bei der katalytischen Hydrierung in Gegenwart von Palladiumkohle oder durch chemische Reduktion mit Na₂S₂O₄ in 2-

⁵⁾ H. J. TEUBER, Angew. Chem. 70, 607 (1958).

⁶⁾ H. J. TEUBER & W. RAU, Chem. Ber. 86, 1036 (1953); H. J. TEUBER & G. STAIGER, *ibid.* 88, 802 (1955).

Hydroxy-iminodibenzyl (IV) übergang. Dieses ist mit dem aus dem Oxydationsprodukt II erhaltenen Iminodibenzyl-Derivat identisch. Schliesslich wurde das aus dem Chinonimin VIII gewonnene 2-Hydroxy-iminodibenzyl (IV) noch mit Benzylchlorid zum 2-Benzyloxy-iminodibenzyl (IX) veräthert. Die Benzyloxy-Verbindung IX lieferte mit γ -Dimethylaminopropylchlorid N-(γ -Dimethylaminopropyl)-2-benzyloxy-iminodibenzyl (X), das katalytisch in Gegenwart von Palladiumkohle zu N-(γ -Dimethyl-



aminopropyl)-2-hydroxy-iminodibenzyl (II) entbenzyliert wurde. Dieses Produkt ist nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem aus I erhaltenen Oxydationsprodukt II identisch. Damit ist die 2-Stellung der Hydroxylgruppe dieser Verbindung bewiesen.

Das durch Oxydation *in vitro* erhaltene N-(γ -Dimethylaminopropyl)-2-hydroxy-iminodibenzyl (II) zeigt in zwei Lösungsmittelgemischen den gleichen Rf-Wert wie der aus menschlichem Harn isolierte Metabolit (Fig. 5).

Experimenteller Teil

Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt.

N-(γ -Dimethylaminopropyl)-2-hydroxy-iminodibenzyl (II) aus Tofranil® (I). In einer Lösung von 10,5 g Ferrosulfat, 76,2 g EDTA und 75 g Ascorbinsäure in 7,51 $\frac{1}{15}$ M Phosphatpuffer nach SOERENSEN, pH 6,8, werden unter starkem Rühren 57 g Tofranil® (I) gelöst; dann leitet man während 6–7 Std. durch eine Glasfritte Sauerstoff ein. Die anfangs fast farblose Lösung wird tiefbraun. Nach 7 Std. wird abgekühlt und mit konz. Ammoniak auf pH 10 gestellt, wobei die Lösung tiefblau wird. Die alkalische Lösung wird dreimal mit Essigester ausgezogen. Die Essigesterlösung wird gründlich gewaschen. Dann entzieht man ihr die basischen Bestandteile durch dreimaliges Ausschütteln mit je 50 ml 2 N Salzsäure. Die klaren sauren Extrakte werden bis zur alkalischen Reaktion mit konz. Ammoniak versetzt. Das ausgeschiedene Öl wird wieder in Essigester aufgenommen; diese Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingedampft, wobei 32 g eines fast schwarzen Öles zurückbleiben. Dieser Rückstand wird in 420 ml 70-proz. Methylalkohol gelöst und mit 420 ml Pentan ausgeschüttelt. Beim Ausschütteln setzt sich an den Wänden des Scheidetrichters ein schwarzes Harz ab, das vernachlässigt werden kann. (Es enthält nach papierchromatographischer Kontrolle kein Oxydationsprodukt II.) Die wässrige Methylalkohollösung wird dreimal mit der gleichen Menge Pentan ausgeschüttelt. Anschliessend wird die methanolische Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Nach dem Waschen mit Wasser wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es hinterbleiben 12 g eines dunkeln Öles. Es wurde papierchromatographisch festgestellt, dass dieses nur sehr wenig Ausgangsbasis und hauptsächlich das Oxydationsprodukt neben sehr viel Verunreinigungen enthält. Die vereinigten Pentanlösungen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 14 g Öl, besteht hauptsächlich aus unverändertem Ausgangsmaterial, wie durch Überführung ins Hydrochlorid bewiesen wird⁷⁾. Der Rückstand aus der Methanollösung (12,0 g) wird an einer in Äther bereiteten Säule aus 450 g Silicagel (BENDER-HOBEIN) chromatographiert. Es werden folgende Fraktionen zu je 900 ml aufgefangen:

1. Äther		
2. Äther	130 mg Öl	
3. Äther	Spur Öl	
4. Äther	Spur Öl	
5. 20% Aceton, 80% Äther	60 mg Öl	
6. 20% Aceton, 80% Äther	20 mg Öl	
7. 20% Aceton, 80% Äther	20 mg Öl	
8. 20% Aceton, 80% Äther	35 mg Öl	
9. 50% Aceton, 50% Äther	350 mg Öl	
10. 50% Aceton, 50% Äther	1,740 g	Smp. 120–124°
11. 50% Aceton, 50% Äther	1,480 g	
12. 50% Aceton, 50% Äther	0,800 g	Smp. 122–126°
13. 50% Aceton, 50% Äther	0,815 g	
14. 50% Aceton, 50% Äther	0,410 g	Smp. 118–126°
15. 50% Aceton, 50% Äther	0,290 g	
16. 50% Aceton, 50% Äther	0,310 g	Smp. 120–124°
17. 50% Aceton, 50% Äther	0,410 g	Smp. 106–114°
18. 50% Aceton, 50% Äther	0,300 g	Smp. 108–114°
19. Aceton	0,320 g	
20. Aceton	0,275 g	Smp. 102–110°
21. Aceton	0,220 g	
22. Aceton	0,200 g	Smp. 100–106°
23. Aceton	0,190 g Öl	
24. Aceton	0,150 g Öl	

Die Fraktionen 10–16 werden vereinigt und zuerst aus sehr wenig Aceton, dann aus viel Äther umkristallisiert. Smp. 134–135°, Ausbeute 3,18 g.

$C_{19}H_{24}ON_2$ (296,31) Ber. C 77,03 H 8,11 N 9,46% Gef. C 77,08 H 8,24 N 9,44%

⁷⁾ W. SCHINDLER & F. HÄFLIGER, Helv. 37, 472 (1954).

Aus den Fraktionen 17–22 lassen sich durch Umkristallisieren nochmals 440 mg Kristalle vom Smp. 134° erhalten, die mit der Substanz aus den Fraktionen 10–16 identisch sind. Die Totalausbeute beträgt somit 3,62 g (5%).

2-Hydroxy-iminodibenzyl (IV) aus N-(γ-Dimethylaminopropyl)-2-hydroxy-iminodibenzyl (II). 400 mg Oxydationsprodukt II werden mit 5 ml 45-proz. Bromwasserstoffsäure 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt und das ausgeschiedene Öl mit Äther ausgeschüttelt und zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es hinterbleibt ein Rückstand, der auf Zusatz von Pentan kristallisiert; Smp. 160°. Zur Reinigung wird im Molekularkolben destilliert (Sdp. 160–170°/0,001 Torr) und das Destillat aus Äther-Pentan umkristallisiert. Smp. 169–170°, Ausbeute 279 mg.

$C_{14}H_{13}ON$ (211,28) Ber. C 79,62 H 6,16 N 6,64% Gef. C 79,58 H 6,13 N 6,43%

N-(γ-Dimethylaminopropyl)-2-acetoxy-iminodibenzyl (III). 400 mg N-(γ-Dimethylaminopropyl)-2-hydroxy-iminodibenzyl (II) werden in 10 ml Acetanhydrid 4 Std. unter Rückfluss gehalten. Nach dieser Zeit wird im Vakuum völlig eingedampft und der Rückstand in 2 ml Wasser gelöst. Die klare wässrige Lösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung unter Eiszusatz alkalisch gestellt und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Das zurückbleibende Öl wird im Kugelrohr destilliert. Sdp. 170–180°/0,001 Torr, Ausbeute 384 mg.

$C_{21}H_{26}O_2N_2$ (338,34) Ber. C 74,52 H 7,75 N 8,28% Gef. C 74,64 H 7,95 N 8,30%

N-Acetyl-2-acetoxy-iminodibenzyl (V). 1,65 g 2-Hydroxy-iminodibenzyl (IV) werden in 50 ml abs. Benzol gelöst und mit 4 ml reinem Acetylchlorid versetzt. Man hält 16 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird vorerst mit Wasser und dann unter Eiszusatz mit 2 N Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Es hinterbleiben 1,80 g eines Öles, das auf Zusatz von Äther kristallisiert. Smp. 118–120°.

$C_{18}H_{17}O_3N$ (295,24) Ber. C 73,22 H 5,76 N 4,75% Gef. C 73,17 H 5,81 N 4,79%

N-Acetyl-2-hydroxy-iminodibenzyl (VI). 200 mg N-Acetyl-2-acetoxy-iminodibenzyl (V) werden in 5 ml Aceton gelöst und mit 2 ml 2 N Natronlauge versetzt. Man lässt 18 Std. bei Zimmertemperatur stehen und dampft dann das Aceton im Vakuum vollständig ab. Die klare wässrige Lösung wird mit verd. Essigsäure versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und im Exsikkator getrocknet. Man kristallisiert aus siedendem Benzol um. Smp. 184–186°, Ausbeute 142 mg.

$C_{16}H_{15}O_2N$ (253,21) Ber. C 75,89 H 5,93 N 5,56% Gef. C 75,70 H 5,95 N 5,65%

2-Oxo-10,11-dihydro-2H-dibenzo[b,f]azepin (VIII). 3,0 g reines Iminodibenzyl (VII) werden in 300 ml Aceton gelöst. Unter Umschwenken gibt man eine Lösung von 9 g Kaliumnitrosodisulfonat (FREMY'sches Salz)⁸⁾ in 525 ml Wasser und 75 ml 1/6 M Dinatriumphosphat dazu. Die Farbe schlägt von Blauviolett nach Rotbraun um. Nach 5 Min. saugt man über eine Spur Hyflo-Super-Cel ab und engt im Vakuum stark ein. Beim Abkühlen kristallisiert das 2-Oxo-10,11-dihydro-2H-dibenzo[b,f]azepin (VIII) in orange gefärbten Kristallen aus. Smp. 98–100°.

Das Produkt enthält als Verunreinigung noch Iminodibenzyl. Zur Reinigung wird an einer in Benzol bereiteten Säule von Silicagel (BENDER-HOBEIN) chromatographiert, wobei mit Benzol-Äther 9:1 die reine Substanz abgelöst wird. Smp. 105–106° (Petroläther), Ausbeute 80%⁹⁾.

$C_{14}H_{11}ON$ (209,17) Ber. C 80,28 H 5,26 N 6,70% Gef. C 80,28 H 5,21 N 6,87%

2-Hydroxy-iminodibenzyl (IV) aus 2-Oxo-10,11-dihydro-2H-dibenzo[b,f]azepin (VIII) (durch katalytische Hydrierung). 14,60 g 2-Oxo-10,11-dihydro-2H-dibenzo[b,f]azepin (VIII) werden in 350 ml Methylalkohol gelöst und in Gegenwart von 1,5 g LINDLAR-Katalysator¹⁰⁾ bei Zimmertemperatur erschöpfend hydriert. Es werden 1485 ml H₂ (95% d. Th.) aufgenommen. Man saugt vom Katalysator ab und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ein. Der Rückstand wird aus Chloroform umkristallisiert. Smp. 169–171°, Ausbeute 12 g (82%).

⁸⁾ G. HARVEY & R. R. W. HOLLINGSHEAD, Chemistry & Ind. 1953, 244.

⁹⁾ Wir danken Herrn Doz. Dr. H. J. TEUBER (Institut für Organische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/Main) für die Überlassung der Vorschrift zur Darstellung dieses Stoffes.

¹⁰⁾ H. LINDLAR, Helv. 35, 446 (1952).

2-Hydroxy-iminodibenzyl (IV) aus 2-Oxo-10,11-dihydro-2H-dibenzo[b,f]azepin (VIII) (durch Reduktion mit Dithionit). 1,0 g 2-Oxo-10,11-dihydro-2H-dibenzo[b,f]azepin (VIII) löst man in 40 ml Methylalkohol. Die tiefrote Lösung wird mit einer Lösung von 1,6 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ in 10 ml Wasser versetzt. Es tritt sofort Entfärbung ein. Die farblose Lösung wird in Wasser gegossen und zweimal ausgeäthert. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und stark eingeeengt, wobei Kristallisation eintritt, die durch Zusatz von Petroläther vervollständigt wird. Man saugt ab und kristallisiert aus sehr wenig Chloroform um. Smp. 169–171°, Ausbeute 800 mg. Dieser Stoff gibt mit dem aus dem Oxydationsprodukt II erhaltenen 2-Hydroxy-iminodibenzyl (IV) keine Smp.-Depression. Auch die IR.-Spektren (Fig. 2) der beiden Substanzen sind identisch.

2-Benzoyloxy-iminodibenzyl (IX). 18,6 g 2-Hydroxy-iminodibenzyl (IV) werden in einer Lösung von 6,0 g Kaliumhydroxyd in 180 ml abs. Alkohol gelöst und mit 11,5 g Benzylchlorid versetzt. Man kocht die Mischung 18 Std. unter Rückfluss, destilliert hierauf den Alkohol ab und nimmt den Rückstand in Äther auf. Die ätherische Lösung wird mit verd. Natronlauge und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äther-Pentan umkristallisiert. Smp. 96–97°, Ausbeute 21,2 g (80%).

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ON}$ (301,27) Ber. C 83,72 H 6,31 N 4,65% Gef. C 83,50 H 6,40 N 4,91%

N-(γ -Dimethylaminopropyl)-2-benzoyloxy-iminodibenzyl (X). 14,3 g 2-Benzoyloxy-iminodibenzyl (IX) werden in 200 ml abs. Benzol gelöst und mit der aus 9 g 3-Dimethylamino-propyl-(1)-chlorid-hydrochlorid freigesetzten Base in 100 ml Benzol versetzt. Unter Rühren wird bei 50° eine Suspension von 2,5 g Natriumamid in Toluol langsam eingetropft. Anschliessend hält man 14 Std. unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und vorsichtig mit Wasser versetzt. Die Benzollösung wird viermal mit je 25 ml 1 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die sauren Auszüge werden mit Lauge alkalisch gestellt. Man nimmt das ausgefallene Öl in Äther auf, wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein Rückstand, der im Hochvakuum destilliert wird. Sdp. 213–215°/0,002 Torr, Ausbeute 15,3 g (84%).

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ON}_2$ (386,39) Ber. C 80,83 H 7,77 N 7,25% Gef. C 80,98 H 7,93 N 7,44%

N-(γ -Dimethylaminopropyl)-2-hydroxy-iminodibenzyl (II) aus N-(γ -Dimethylaminopropyl)-2-benzoyloxy-iminodibenzyl (X). 5,1 g N-(γ -Dimethylaminopropyl)-2-benzoyloxy-iminodibenzyl (X) werden in 13,5 ml 1 N Salzsäure und 85 ml Methylalkohol gelöst und in Gegenwart von 1 g Palladiumkohle bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff geschüttelt. Nach 17 Std. sind 300 ml Wasserstoff (berechnet: 296 ml) aufgenommen. Man filtriert vom Katalysator ab und engt die Lösung im Vakuum stark ein. Durch Zusatz von konz. Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion wird die Substanz ausgefällt. Das Produkt wird abgesaugt und zweimal aus wenig Aceton umkristallisiert. Smp. 134–135°. Es ergibt mit dem durch Oxydation von Tofranil-Wirksubstanz erhaltenen Stoff II keine Depression.

Für wertvolle Mithilfe möchte ich den Herren Dr. E. GIROD, K. O. ALT, Dr. R. W. SCHMID (IR.-Spektren), R. DELLEY (UV.-Spektren), Dr. URWYLER (Hydrierungen) und Dr. H. WAGNER (Mikroanalysen) danken. Ganz speziell danken möchte ich Herrn H. BLATTNER für wertvolle Mitarbeit.

Die UV.-Spektren sind auf einem Spektrographen BECKMAN-DK-2, die IR.-Spektren auf einem Spektrographen PERKIN-ELMER, Mod. 21 (NaCl-Prisma), aufgenommen.

SUMMARY

Oxidation of N-(γ -dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl hydrochloride (Tofranil®) with molecular oxygen in the presence of Fe^{2+} salts, ethylenediamine-tetraacetic acid and ascorbic acid leads to N-(γ -dimethylaminopropyl)-2-hydroxy-iminodibenzyl in moderate yield. This product is identical with a metabolite of Tofranil® isolated from human urine.

Wissenschaftliche Laboratorien der
J. R. GEIGY AG., Basel