

134. Über Dibenzo-thiazepin-Derivate und ihre pharmakologische Wirkung¹⁾

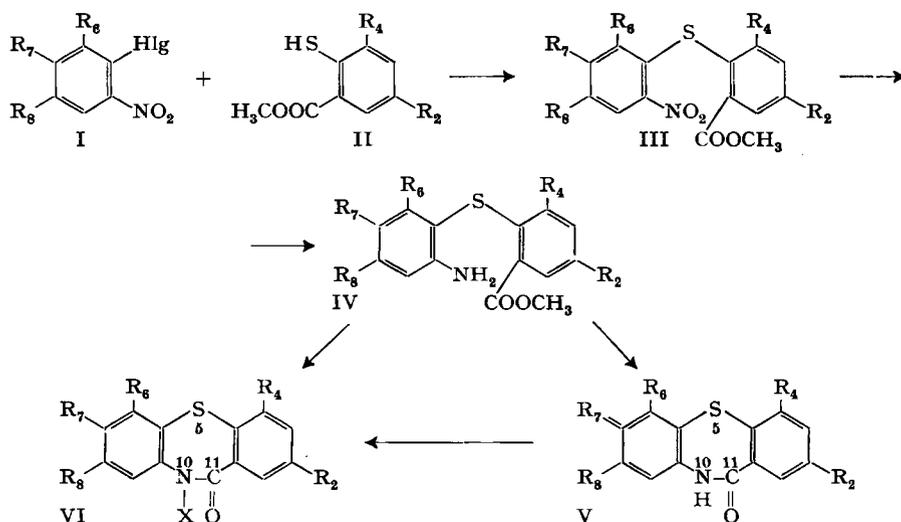
von R. Jaques, A. Rossi, E. Urech, H. J. Bein und K. Hoffmann

(25. IV. 59)

Im Rahmen unserer Arbeiten über basisch substituierte Derivate von N- und S-Atome enthaltenden heterocyclischen Verbindungen haben wir uns seit längerer Zeit mit der Darstellung von Abkömmlingen des Dibenzo-thiazepins²⁾ befasst.

Die folgenden Ausführungen teilen wir in drei Abschnitte: der erste und der zweite handeln von der Darstellung von Derivaten der Dibenzo-thiazepin-11-one bzw. der Dibenzo-thiazepine, während im dritten die pharmakologischen Haupt-eigenschaften dieser Verbindungen besprochen werden.

A. Derivate der Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-one. – Die Grundkörper V haben wir analog dem Verfahren von McCLELLAND³⁾ für die Darstellung des unsubstituierten Dibenzo-thiazepin-11-ons durch thermische Cyclisierung der entsprechenden 2-Amino-2'-carbomethoxy-diphenylsulfide IV gewonnen. Letztere erhielten wir durch Kondensation von o-Nitro-halogenbenzolen I mit o-Thiosalicylsäureestern II in alkalischem Medium und darauffolgende Reduktion der Nitrogruppe von III:



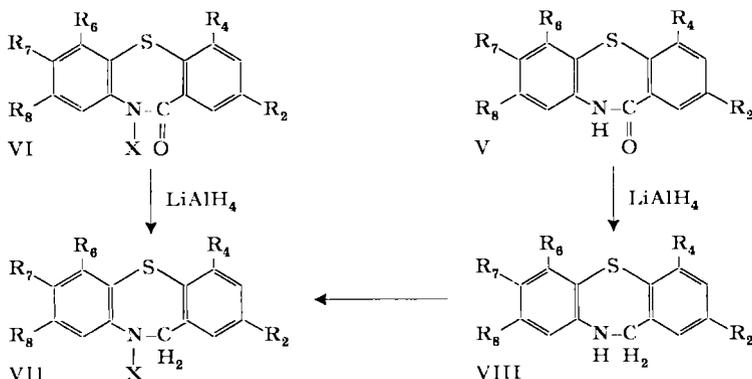
¹⁾ Auszugsweise vorgetragen anlässlich des Internationalen Kongresses für Biochemie, Wien, 1.-6. September 1958.

²⁾ Nomenklatur und Bezifferung nach Chem. Abstr. 42, 10828 (1948) und Ringindex von A. M. PATTERSON & L. T. CAPELL (Reinhold Publ. Corp., New York, 1940), S. 278, Nr. 2056, für Dibenzo[b, f][1, 4]oxazepin. Die Substituenten haben wir mit den den Stellungen entsprechenden Zahlen bezeichnet.

³⁾ E. W. McCLELLAND & R. H. PETERS, J. chem. Soc. 1947, 1234.

Die in 10-Stellung basisch substituierten Dibenzo-thiazepin-11-one VI entstanden sowohl durch Umsetzung der Lactame V mit Aminoalkylhalogeniden in indifferenten Lösungsmitteln und in Gegenwart von Natriumamid, als auch direkt aus den Aminoestern IV unter denselben Bedingungen.

B. Derivate der Dibenzo[b,f][1,4]thiazepine. – In den am Stickstoff basisch substituierten Dibenzo-thiazepin-11-onen VI liess sich die Lactamgruppe mit Lithiumaluminiumhydrid reduzieren, wobei die basisch substituierten Dibenzo-thiazepine VII erhalten wurden:



Zu denselben Verbindungen VII gelangten wir auch durch Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion der Dibenzo-thiazepin-11-one V und nachträgliche Umsetzung der entstandenen Dibenzo-thiazepine VIII mit Aminoalkylhalogeniden. Nach dem letzten Weg haben PROTIVA und Mitarb.⁴⁾⁵⁾ inzwischen einige basisch substituierte Dibenzo-thiazepine vom Typus VII hergestellt und beschrieben.

C. Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung. – Neben einer gewissen lokalanästhetischen Wirkung zeichnen sich einige der beschriebenen basischen Verbindungen durch eine starke Antihistamin- und Antiserotonin-Wirkung aus.

In der Folge werden die Zusammenhänge zwischen Konstitution und pharmakologischer Hauptwirkung einer Auswahl von Vertretern dieser Körperklassen VI und VII⁶⁾ zusammenfassend besprochen. Zur Vereinfachung wird jeweils nur zwischen starker, mittlerer und schwacher Wirkung unterschieden, und die einzelnen Verbindungen werden auf diese vereinfachte Art zu bekannten Substanzen (Antazolin, Tripelennamin, Chlorpromazin) in Relation gesetzt (siehe auch Seite 1267). Da die geprüften Verbindungen alle eine ähnliche mittlere Toxizität bei intravenöser Applikation am Kaninchen (ca. 20–40 mg/kg) aufweisen, wird auf eine detaillierte Angabe in den nachfolgenden Tab. verzichtet.

Die Variation der basischen Seitenkette hat ergeben, dass die Dimethylamino-äthyl-Gruppe im allgemeinen sowohl für die Antihistamin- wie für die Antiserotonin-

⁴⁾ M. PROTIVA *et al.*, *Experientia* **13**, 291 (1957); V. HACH & M. PROTIVA, *Chem. Listy* **51**, 1909 (1957); V. HACH & M. PROTIVA, *Coll. czeck. chem. Comm.* **23**, 1941 (1958).

⁵⁾ M. PROTIVA & V. HACH, *Coll. czeck. chem. Comm.* **24**, 207 (1959).

⁶⁾ Für weitere Vertreter verweisen wir u. a. auf die folgenden Patentschriften der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT: Oe. Pat. 191424, D. B. Pat. 1018422 und D. B. Pat. 1022228, alle mit der schweizerischen Priorität vom 3. 3. 54.

Wirkung die günstigste war, wie dies z. B. im Falle des 8-Methyl-dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin-11-ons aus Tab. 1 hervorgeht. Wir haben deshalb in den Tab. 2 und 3 vor allem Verbindungen aufgenommen, die in 10-Stellung eine Dimethylaminoäthyl-Gruppe tragen und die gleichzeitig in den Benzolkernen unsubstituiert oder mit Chloratomen, Methyl- bzw. Methoxygruppen substituiert sind.

Aus Tab. 2 kann entnommen werden, dass die Anwesenheit eines Chloratoms in 7-Stellung (s. Verbindung VI_d) ein Wirkungsoptimum bezüglich Histamin-Antagonismus ergibt, wobei die Wirkung *in vivo* und *in vitro* mit derjenigen von Tripelelennamin vergleichbar ist.

Eine Methylgruppe in 8-Stellung (s. Verbindung VI_l) ergibt ein Optimum der Antiserotonin-Wirkung *in vivo*, welches dasjenige bekannter Vergleichspräparate übertrifft. Die ebenfalls gute Antihistamin-Wirkung ist jedoch in bezug auf Dauer derjenigen von Verbindung VI_d etwas unterlegen.

Bedeutung der in den Tabellen 1–3
für Bezeichnung der pharmakologischen Wirksamkeit benutzten Zeichen

Histamin-Antagonismus		Serotonin-Antagonismus		Wirkungsstärke
<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	
Darm	Bronchospasmus	Darm	Bronchospasmus	
+++ 10 ⁻⁸ – 3 · 10 ⁻⁸	+++ 1–2 mg/kg Dauer > 1 Std.	+++ 10 ⁻⁷ – 3 · 10 ⁻⁷	+++ 1–2 mg/kg	stark wirksam
~ Tripelelennamin		~ Chlorpromazin		
++ 10 ⁻⁷ – 3 · 10 ⁻⁷	++ 3–5 mg/kg	++ 10 ⁻⁶ – 3 · 10 ⁻⁶	++ 3–5 mg/kg	mittelstark wirksam
~ Antazolin		~ Tripelelennamin		
+ 10 ⁻⁶ – > 10 ⁻⁶	+ 10 mg/kg ~ Chlorpromazin	+ 10 ⁻⁵ – > 10 ⁻⁵	+ 10 mg/kg ~ Chlorpromazin	schwach wirksam

Histamin-Antagonismus *in vitro*: 90–100% Lyse eines durch Histamin 5 · 10⁻⁸ erzeugten Spasmus des isolierten Meerschweinchen-Dünndarms.

Histamin- bzw. Serotonin-Antagonismus *in vivo*: Subcutane Verabreichung bei Meerschweinchen, die einem Aerosol, ausgehend von 0,2% Histamin bzw. 0,5% Serotonin, ausgesetzt werden⁷⁾.

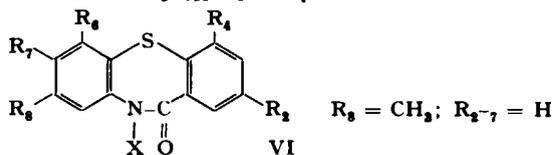
Serotonin-Antagonismus *in vitro*: 50-proz. Hemmung einer durch Serotonin 3 · 10⁻⁸ am Rattendickdarm erzeugten Kontraktion⁷⁾.

Die unsubstituierte Verbindung VI_a, das 8-Methoxy-Derivat VI_o, sowie die übrigen mit Chloratomen oder Methylgruppen mono- bzw. disubstituierten Verbindungen erwiesen sich als schwächer wirksam.

Die Dibenzo-thiazepine VII (Tab. 3) zeigen im Vergleich zu den nicht reduzierten Analogen VI ebenfalls eine abgeschwächte Wirkungsintensität, wobei unsere Befunde *in vitro* mit denen von PROTIVA⁴⁾ übereinstimmen.

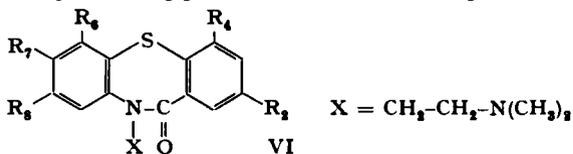
⁷⁾ R. JAUQUES, H. J. BEIN & R. MEIER, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **14**, 269 (1956).

Tabelle 1. Wirkung in Abhängigkeit von der basischen Seitenkette in Stellung 10 bei 8-Methyl-dibenzo[b, f][1,4]thiazepin-11-onen



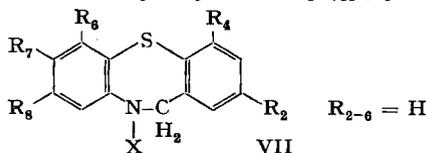
Verbindung	X	Histamin-Antagonismus		Serotonin-Antagonismus	
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
		Darm	Bronchospasmus	Darm	Bronchospasmus
m	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	++	+++	+++	+++
s	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	++	++	++	++
t	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$	++	∅	++	∅
u	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	++	+	++	+
v	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	++	∅	++	∅

Tabelle 2. Wirkung in Abhängigkeit von der Art und Stellung des Substituenten



Verbindung	R ₂	R ₄	R ₆	R ₇	R ₈	Histamin-Antagonismus		Serotonin-Antagonismus	
						<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
						Darm	Bronchospasmus	Darm	Bronchospasmus
a	—	—	—	—	—	+++	++	++	—
b	Cl	—	—	—	—	+++	++	+++	++
c	—	—	Cl	—	—	+++	++	+++	—
d	—	—	—	Cl	—	+++	+++	+++	++
e	—	—	—	—	Cl	++	+	—	—
f	Cl	Cl	—	—	—	+++	++	++	∅
g	CH ₃	—	—	—	—	++	+	+++	—
h	—	CH ₃	—	—	—	++	+	++	—
i	—	—	CH ₃	—	—	++	+	+	—
k	—	—	—	CH ₃	—	+++	++	+++	—
l	—	—	—	—	CH ₃	++	+++	+++	+++
m	CH ₃	—	—	—	CH ₃	++	+	+++	—
n	—	—	—	CH ₃	CH ₃	++	+	+++	—
o	—	—	—	—	CH ₃ O	+++	++	+++	++
p	Antazolin (Antistin®)					++	++	++	++
q	Tripelennamin (Pyribenzamin®)					+++	+++	++	++
r	Chlorpromazin (Largactil®)					+++	+	+++	+

Tabelle 3. Wirkung einiger Dibenzo[b, f][1,4]thiazepine



Verbindung	X	R ₇	R ₆	Histamin-Antagonismus		Serotonin-Antagonismus	
				<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>
				Darm	Bronchospasmus	Darm	Bronchospasmus
w	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	—	—	+++	++	++	
x	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	—	Cl	+	++		
y	-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	Cl	—	+++	∅		
z	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	—	CH ₃	++	+	+++	

Experimenteller Teil⁸⁾

A. Darstellung von 2-Nitro-2'-carbomethoxy-diphenylsulfiden III. – Die in Tab. 4 zusammengestellten Verbindungen III wurden im Prinzip alle nach der folgenden Arbeitsweise für die Herstellung des 2-Nitro-4-methyl-2'-carbomethoxy-diphenylsulfids (III_l) gewonnen:

168 g (1 Mol) Thiosalicylsäure-methylester⁹⁾ wurden einer Lösung von 25,3 g (1,1 At.) Natrium in 400 ml Methanol zugefügt. Die zum Sieden erhitzte Lösung wurde innerhalb 15 Min. mit 206 g (1,2 Mol) 1-Chlor-2-nitro-4-methyl-benzol¹⁰⁾ versetzt. Das Erhitzen unter Rückflusskühlung wurde 2½ Std. fortgesetzt. Nach Filtration der heissen Reaktionsmischung schied sich beim Abkühlen die gewünschte Verbindung III_l in gelborangen Kristallen vom Smp. 104–106° aus (237 g; 78% Ausbeute).

Die Verbindungen vom Typus III liessen sich aus Methanol, Essigester oder Isopropyläther umkristallisieren.

Zur Darstellung der Verbindung III_d, ausgehend von 1,3-Dichlor-6-nitro-benzol, empfiehlt es sich, die Reaktion in Dioxan unter Verwendung von Natriumhydrid durchzuführen.

B. Darstellung von 2-Amino-2'-carbomethoxy-diphenylsulfiden IV. – Diese Amino-Verbindungen IV (Tab. 5) wurden alle durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Nitro-Verbindungen III in Gegenwart von RANEY- oder RUPE-Nickel hergestellt.

Als Beispiel wird die Darstellung des 2-Amino-4-methyl-2'-carbomethoxy-diphenylsulfids (IV_l) beschrieben:

303 g (1 Mol) 2-Nitro-4-methyl-2'-carbomethoxy-diphenylsulfid wurden mit 60 g RUPE-Nickel (oder 15 g RANEY-Nickel) in 2100 ml Essigester suspendiert und bei leicht erhöhtem Druck und 30–35° in einer Wasserstoffatmosphäre bis zur Beendigung der Aufnahme hydriert. (Der

⁸⁾ Die Smp. und Sdp. sind nicht korrigiert.

⁹⁾ Der Thiosalicylsäure-methylester und die übrigen für die Herstellung der Verbindungen vom Typus III verwendeten 5-Chlor-, 3,5-Dichlor-, 5-Methyl- und 3-Methyl-thiosalicylsäure-methylester wurden in Anlehnung an die Arbeiten von L. KATZ *et al.*, J. org. Chemistry **18**, 1387 (1953), gewonnen. Vgl. auch L. GATTERMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. **32**, 1150 (1899), und F. G. MANN & J. H. TURNBULL, J. chem. Soc. **1951**, 753. Der in der Literatur nicht beschriebene 3-Methyl-thiosalicylsäure-methylester stellt ein hellgelbes Öl vom Sdp. 80–85°/0,08 Torr dar.

¹⁰⁾ Die meisten der in dieser Arbeit verwendeten 1-Chlor-2-nitro-benzole sind Handelsprodukte. Für die Herstellungsvorschriften der nachstehenden drei Verbindungen geben wir die folgenden Literaturstellen an: 1-Chlor-2-nitro-5-methyl-benzol: L. A. ELSON, C. S. GIBSON & J. D. A. JOHNSON, J. chem. Soc. **1929**, 2739; 1-Chlor-2-nitro-6-methyl-benzol: J. B. COHEN & H. D. DAKIN, J. chem. Soc. **79**, 1127 (1901); 1-Chlor-2-nitro-4,5-dimethyl-benzol: A. CLAUS & C. GRONWEG, J. prakt. Chem. [2] **43**, 257 (1891).

Verbrauch an Wasserstoff war beinahe theoretisch.) Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die praktisch farblose Lösung auf etwa 450 ml eingengt, bis zur Trübung mit Petroläther versetzt und gekühlt, wobei die Amino-Verbindung IV als farblose Kristalle vom Smp. 86–90° ausfiel. Durch Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther wurden 257 g (94%) Substanz vom Smp. 90–91° erhalten.

Die Verbindungen vom Typus IV liessen sich z. B. auch aus Isopropyläther umlösen.

C. Darstellung von Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-onen V. – Sämtliche in Tab. 6 zusammengefasste Dibenzo-thiazepin-11-one V wurden nach der folgenden Vorschrift für die Darstellung von *8-Methyl-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-on* (VI) durch thermische Cyclisierung der oben beschriebenen Aminoester IV hergestellt.

273 g (1 Mol) 2-Amino-4-methyl-2'-carbomethoxy-diphenylsulfid (IV) erhitzte man in einem 1-l-CLAISEN-Kolben 1 Std. unter Stickstoffatmosphäre mit Hilfe eines Ölbadens auf 215–230° Innentemperatur, wobei Methanol abdestillierte. Hierauf wurde die teilweise kristallisierte Reaktionsmasse noch 30 Min. im Vakuum bei 230° gehalten, auf etwa 100° abgekühlt, mit 400 ml abs. Äthanol versetzt und 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die grob kristallisierte Masse abfiltriert, im Mörser zerkleinert und nochmals mit 400 ml Äthanol ausgekocht. Nach erneutem Abfiltrieren erhielt man 217 g (90%) farblose Kristalle vom Smp. 288–290°.

Die Verbindungen vom Typus V waren in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich; sie konnten jedoch aus Dimethylformamid, Dioxan oder Eisessig umkristallisiert werden, wobei der so erhaltene Smp. nicht wesentlich höher war als derjenige der Rohsubstanz.

D. Darstellung von in 10-Stellung basisch substituierten Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-onen VI. – Als Beispiel für die Darstellung der Verbindungen VI der Tab. 7 und 8 geben wir zwei Ausführungsformen für die Herstellung von *8-Methyl-10-β-dimethylamino-äthyl-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-on* (VII) an:

1. Eine Suspension von 241 g (1 Mol) 8-Methyl-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-on (VI) und 49 g (1,25 Mol) Natriumamid in 2600 ml abs. Dioxan wurde langsam zum Sieden erhitzt und so lange gerührt, bis die Ammoniakentwicklung praktisch aufhörte, wofür 3–4 Std. erforderlich waren. Hierauf kühlte man auf 60–80° ab und liess innerhalb 30–60 Min. 130 g (1,2 Mol) β-Dimethylamino-äthylchlorid zutropfen. Anschliessend wurde noch 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zerstörung des überschüssigen Natriumamids mit 30 ml Methanol wurde das entstandene Natriumchlorid abgenutscht und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den Rückstand löste man in etwa 2000 ml Essigester und extrahierte dann die Base mit insgesamt 1,2 Mol verd. Salzsäure. Aus der salzsauren Lösung fällt man unter Kühlung die Base durch Zugabe von Ammoniak oder Natronlauge im Überschuss und nahm die ausgeschiedene Base in Essigester oder Äther auf. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der feste Rückstand aus Isopropanol-Petroläther umkristallisiert. So erhielten wir 275 g (88%) der Verbindung VII als farblose Kristalle vom Smp. 109–110°.

Die Base ging im Kugelrohr ohne Zersetzung bei 185–190°/0,03 Torr über. Das Hydrochlorid, in Methyläthylketon durch Einleiten von Chlorwasserstoff hergestellt und aus einem Äthanol-Äther-Gemisch umkristallisiert, stellte farblose Kristalle vom Smp. 225–227° dar, die in Wasser leicht löslich waren.

Bei der Darstellung der Verbindungen VI kann an Stelle von Dioxan z. B. auch Toluol verwendet werden.

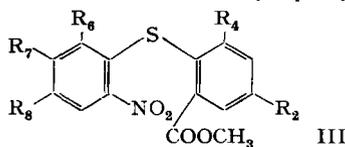
2. Eine Lösung von 27,3 g (0,1 Mol) 2-Amino-4-methyl-2'-carbomethoxy-diphenylsulfid (IV) in 150 ml abs. Dioxan erhitzte man mit 5,1 g (0,13 Mol) Natriumamid 4 Std. unter Rühren zum Sieden. Hierauf wurde bei 60–80° das β-Dimethylaminoäthylchlorid (13,0 g = 0,12 Mol) innert 20 Min. zugetropft und 4 Std. zum Sieden erhitzt.

Nach Aufarbeitung entsprechend den unter D 1 beschriebenen Angaben erhielten wir nach der Umkristallisation 28,7 g Kristalle vom Smp. 109–110°. Das Hydrochlorid schmolz bei 225–227°.

E. Darstellung von in 10-Stellung basisch substituierten Dibenzo[b,f][1,4]thiazepinen VII. – Im theoretischen Teil wurden für die Darstellung der Verbindungen VII (Tab. 9) zwei Wege angegeben. Wir lassen hier einige Beispiele dafür folgen.

1. *Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin* (VIII; R_{2-g} = H)⁴: Einer Suspension von 45 g Lithiumaluminiumhydrid in 1800 ml abs. Dioxan gab man unter Rühren innerhalb 1 Std. portionenweise

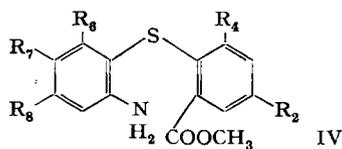
Tabelle 4. 2-Nitro-2'-carbomethoxy-diphenylsulfide



Verbindung	R ₂	R ₄	R ₆	R ₇	R ₈	Smp. °	Bruttoformel	Analyse						
								%	C	H	N	O	S	
a	—	—	—	—	—	94–96	C ₁₄ H ₁₁ O ₄ NS ¹¹⁾ 4)	Ber.	—	—	—	—	—	—
b	Cl	—	—	—	—	91–93	C ₁₄ H ₁₀ O ₄ NCIS	Ber.	51,94	3,11	4,33			
								Gef.	52,21	3,39	4,16			
c	—	—	Cl	—	—	109–110	<i>idem</i>	Ber.	51,94	3,11	4,33			
								Gef.	51,75	3,16	4,07			
d	—	—	—	Cl	—	90–92	<i>idem</i>	Ber.	51,94	3,11	4,33			
								Gef.	52,09	3,12	4,19			
e	—	—	—	—	Cl	80–81	<i>idem</i> ⁵⁾	Ber.	—	—	—	—	—	—
								Gef.						
f	Cl	Cl	—	—	—	124–125	C ₁₄ H ₉ O ₄ NCI ₂ S	Ber.	46,94	2,53	3,91			
								Gef.	47,18	2,90	3,82			
g	CH ₃	—	—	—	—	115–117	C ₁₅ H ₁₃ O ₄ NS	Ber.			4,62		10,57	
								Gef.			4,43		10,45	
h	—	CH ₃	—	—	—	93–95	<i>idem</i>	Ber.	59,39	4,32			10,57	
								Gef.	59,52	4,50			10,55	
i	—	—	CH ₃	—	—	100–102	<i>idem</i>	Ber.	59,39	4,32		21,10		
								Gef.	59,53	4,32		21,22		
k	—	—	—	CH ₃	—	86–88	<i>idem</i>	Ber.	59,39	4,32		21,10		
								Gef.	59,65	4,43		20,97		
l	—	—	—	—	CH ₃	104–106	<i>idem</i>	Ber.	59,39	4,32				
								Gef.	59,20	4,48				
m	CH ₃	—	—	—	CH ₃	101–103	C ₁₆ H ₁₅ O ₄ NS	Ber.			4,41			
								Gef.			4,43			
n	—	—	—	CH ₃	CH ₃	93–95	<i>idem</i>	Ber.	60,55	4,76		20,17		
								Gef.	60,84	4,66		20,21		
o	—	—	—	—	CH ₃ O	105–106	C ₁₅ H ₁₃ O ₅ NS	Ber.	56,42	4,10				
								Gef.	56,66	4,08				

¹¹⁾ F. MAYER, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 3060 (1909); vgl. 4).

Tabelle 5. 2-Amino-2'-carbomethoxy-diphenylsulfide



Verbindung	R ₂	R ₄	R ₆	R ₇	R ₈	Smp. °	Bruttoformel	Analyse						
								%	C	H	N	O	S	
a	—	—	—	—	—	95–97	C ₁₄ H ₁₃ O ₂ NS ^{3) 4)}	Ber.	—	—	—	—	—	—
b	Cl	—	—	—	—	97–99	C ₁₄ H ₁₂ O ₂ NCIS	Ber.	57,24	4,12				10,92
c	—	—	Cl	—	—	123–125	<i>idem</i>	Gef.	57,25	4,32				10,88
d	—	—	—	Cl	—	143–144	<i>idem</i>	Ber.	57,24	4,12	4,77			
e	—	—	—	—	Cl	136–137	<i>idem</i> ⁵⁾	Gef.	56,97	4,23	4,68			
f	Cl	Cl	—	—	—	74–76	C ₁₄ H ₁₁ O ₂ NCI ₂ S	Ber.	57,24	4,12	4,77			
g	CH ₃	—	—	—	—	Öl	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ NS	Gef.	57,02	4,26	4,86			
h	—	CH ₃	—	—	—	94–96	<i>idem</i>	Ber.	51,23	3,38	4,27			
i	—	—	CH ₃	—	—	86–87	<i>idem</i>	Gef.	51,31	3,57	4,12			
k	—	—	—	CH ₃	—	82–84	<i>idem</i>	Ber.	65,91	5,53			11,71	
l	—	—	—	—	CH ₃	90–91	<i>idem</i>	Gef.	66,03	5,54			11,50	
m	CH ₃	—	—	—	CH ₃	88–90	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ NS	Ber.	65,91	5,53				11,16
n	—	—	—	CH ₃	CH ₃	130–132	<i>idem</i>	Gef.	67,01	6,09				11,09
o	—	—	—	—	CH ₃ O	134–135	C ₁₅ H ₁₅ O ₃ NS	Ber.	66,87	5,96				11,16
								Gef.	67,02	6,09				11,20
								Ber.	62,26	5,23				
								Gef.	62,09	5,26				

Tafel



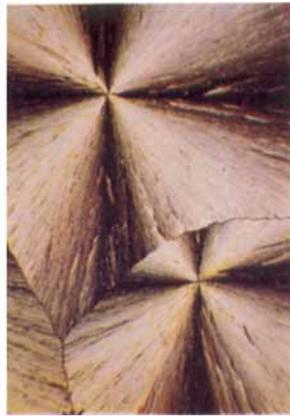
Dihydro-Vitamin-K₁-diacetat



Ubichinon(50)

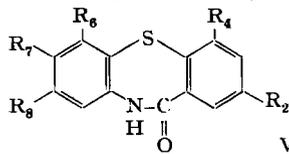


Vitamin K₂(35)



Pflanzliches Chinon

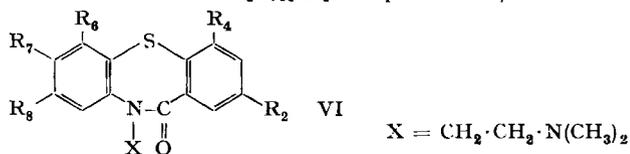
Photos H. WALDMANN

Tabelle 6. *Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-one*

Verbindung	R ₂	R ₄	R ₆	R ₇	R ₈	Smp. °	Bruttoformel	Analyse						
								%	C	H	N	O	S	
a	—	—	—	—	—	258–260	C ₁₃ H ₉ ONS ³⁾	Ber.	68,70	3,99	6,16	7,04	14,11	
								Gef.	68,89	3,99	6,19	7,13	14,12	
b	Cl	—	—	—	—	255–257	C ₁₃ H ₈ ONClS	Ber.	59,65	3,08	5,35			
								Gef.	59,58	3,20	5,16			
c	—	—	Cl	—	—	291–293	<i>idem</i>	Ber.	59,65	3,08			12,22	
								Gef.	59,72	3,09			12,25	
d	—	—	—	Cl	—	318–321	<i>idem</i> ¹²⁾	Ber.	59,65	3,08	5,35			
								Gef.	59,73	3,26	5,38			
e	—	—	—	—	Cl	295–296	<i>idem</i> ⁵⁾	Ber.	59,65	3,08			12,22	
								Gef.	59,74	3,09			12,34	
f	Cl	Cl	—	—	—	281–283	C ₁₃ H ₇ ONCl ₂ S	Ber.	52,72	2,38	4,73			10,83
								Gef.	52,81	2,31	4,70			10,80
g	CH ₃	—	—	—	—	235–238	C ₁₄ H ₁₁ ONS	Ber.	69,68	4,60			13,29	
								Gef.	69,70	4,60			13,46	
h	—	CH ₃	—	—	—	252–254	<i>idem</i>	Ber.	69,68	4,60			13,29	
								Gef.	69,78	4,87			13,08	
i	—	—	CH ₃	—	—	257–258	<i>idem</i>	Ber.	69,68	4,60			13,29	
								Gef.	69,53	4,74			13,37	
k	—	—	—	CH ₃	—	272–274	<i>idem</i> ¹²⁾	Ber.					13,29	
								Gef.					13,03	
l	—	—	—	—	CH ₃	288–290	<i>idem</i>	Ber.	69,68	4,60	5,81			
								Gef.	69,55	4,84	5,68			
m	CH ₃	—	—	—	CH ₃	244–247	C ₁₅ H ₁₃ ONS	Ber.	70,56	5,13			12,56	
								Gef.	70,26	5,03			12,36	
n	—	—	—	CH ₃	CH ₃	303–305	<i>idem</i>	Ber.					12,56	
								Gef.					12,32	
o	—	—	—	—	CH ₃ O	218–219	C ₁₄ H ₁₁ O ₂ NS	Ber.	65,35	4,31	5,44			
								Gef.	65,43	4,02	5,48			

¹²⁾ Vgl. 3); McCLELLAND stellte diese Verbindungen durch Umsetzung von N-Phenylsulfonylbenzothiazolone mit p-Chloranilin bzw. p-Toluidin her.

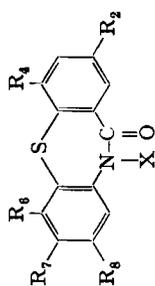
Tabelle 7. In 10-Stellung basisch substituierte Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-one*)



Verbin- dung	R ₂	R ₄	R ₆	R ₇	R ₈	Substanz- form	Smp. °	Bruttoformel	Analyse					
									%	C	H	N	S	Cl-
a	—	—	—	—	—	Base	139–140	C ₁₇ H ₁₈ ON ₂ S	Ber.	68,42	6,08		10,74	
						Hydrochl.	233–235		Gef.	68,34	6,30		10,48	
b	Cl	—	—	—	—	Base	**)	C ₁₇ H ₁₇ ON ₂ ClS	Ber.	61,34	5,15	8,42		
						Hydrochl.	240–242		Gef.	61,63	5,26	8,29		
c	—	—	Cl	—	—	Base	98–100	<i>idem</i>	Ber.	61,34	5,15	8,42		
						Hydrochl.	242		Gef.	61,04	5,23	8,19		
d	—	—	—	Cl	—	Base	87–89	<i>idem</i>	Ber.	61,34	5,15	8,42		
						Hydrochl.	259–261		Gef.	61,41	5,15	8,33		
e	—	—	—	—	Cl	Base	92–94	<i>idem</i>	Ber.	61,34	5,15	8,42		
						Hydrochl.	236–238		Gef.	61,60	5,18	8,13		
f	Cl	Cl	—	—	—	Base	115–117	C ₁₇ H ₁₆ ON ₂ Cl ₂ S	Ber.	55,59	4,39	7,63		
						Methan- sulfonat	176–178		Gef.	55,34	4,59	7,42		
g	CH ₃	—	—	—	—	Hydrochl.	232–234	C ₁₈ H ₂₁ ON ₂ ClS	Ber.					10,16
									Gef.					9,90
h	—	CH ₃	—	—	—	Base	116–118	C ₁₈ H ₂₀ ON ₂ S	Ber.	69,20	6,45		10,26	
						Hydrochl.	240–242		Gef.	69,33	6,26		10,07	
i	—	—	CH ₃	—	—	Base	105–107	<i>idem</i>	Ber.	69,20	6,45		10,26	
						Hydrochl.	240–241		Gef.	69,21	6,58		10,17	
k	—	—	—	CH ₃	—	Base	75–76	<i>idem</i>	Ber.	69,20	6,45		10,26	
						Hydrochl.	236–237		Gef.	69,11	6,58		10,64	
l	—	—	—	—	CH ₃	Base	109–110	<i>idem</i>	Ber.			8,97	10,26	
						Hydrochl.	225–227		Gef.			8,94	10,18	
m	CH ₃	—	—	—	CH ₃	Base	123–125	C ₁₉ H ₂₂ ON ₂ S	Ber.	69,90	6,79	8,58		
						Hydrochl.	238–240		Gef.	70,20	6,96	8,35		
n	—	—	—	CH ₃	CH ₃	Base	114–115	C ₁₉ H ₂₃ ON ₂ ClS	Ber.	62,88	6,39			9,77
						Hydrochl.	255–257		Gef.	62,87	6,39			9,71
o	—	—	—	—	CH ₃ O	Hydrochl.	189–192	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N ₂ ClS	Ber.	59,25	5,80			9,72
									Gef.	58,80	5,89			9,77

*) Zur Entlastung der Tabelle sind die Analysenwerte für die Hydrochloride meistens weggelassen worden; sie stimmen aber mit den berechneten Werten überein. **) Sdp. 182–184°/0,13 Torr.

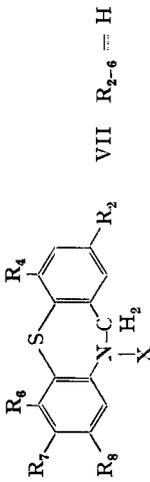
Tabelle 8. In 10-Stellung basisch substituierte Dibenzo**b**. β . β [1,4]thiazepin-11-one



VI $R_9 = CH_3$; $R_{2-7} = H$

Verbindung	X	Substanzform	Smp. °	Bruttoformel	Analyse						
					%	C	H	N	S	Cl	
s	$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$	Base	72-73	$C_{20}H_{24}ON_2S$	Ber. 70,55	70,55	7,10				
		Hydrochl.	197-199		Gef. 70,65	70,65	7,27				
t	$-CH_2-CH(CH_3)N(CH_3)_2$	Base	100-102	$C_{19}H_{22}ON_2S$	Ber. 69,90	69,90	6,79		9,82		
		Hydrochl.	108-110	$C_{19}H_{23}ON_2ClS, H_2O$	Gef. 69,63	69,63	6,55		9,78	9,31	
u	$-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	Base	83-85	$C_{19}H_{22}ON_2S$	Ber. 69,90	69,90	6,79				
		Hydrochl.	170-172		Gef. 69,65	69,65	6,75				
v		Base	100-102	$C_{21}H_{25}ON_3S$	Ber. 68,63	68,63	6,86		8,72		
		Dihydrochlorid	252-254		Gef. 68,95	68,95	6,86		8,92		

Tabelle 9. In 10-Stellung basisch substituierte Dibenzo[b, f][1,4]thiazepine



Verbindung	X	R ₇	R ₈	Substanzform	Sdp. ^o (Torr)	Smp. ^o	Bruttoformel	Analyse						
								%	C	H	N	S	Cl-	
w	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	—	—	Base Hydrochl.	150-160 (0,08)	58 209-210	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ S ⁴	Ber. Gef.	71,79 71,73	7,09 7,16	9,85 9,81			
x	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	—	Cl	Base Hydrochl.		74-76 182-183	C ₁₇ H ₁₉ N ₂ ClS, H ₂ O	Ber. Gef.	60,61 60,75	6,28 6,22	8,32 8,40			
y	-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	Cl	—	Base Methan- sulfonat	180-186 (0,17)	Öl 136-138	C ₁₉ H ₂₃ N ₂ ClS	Ber. Gef.	65,78 65,88	6,68 6,69	8,08 7,81	9,24 9,18		
z	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	—	CH ₃	Base Hydrochl.	150-155 (0,01)	Öl 173-175	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ S C ₁₈ H ₂₃ N ₂ ClS, H ₂ O	Ber. Gef. Ber. Gef.			9,39 9,19 7,14 7,94			10,05 10,14

113,5 g (0,5 Mol) Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-on (Va) bei 60° zu und erhitzte dann 4 Std. auf Siedetemp. Nach Abkühlen auf 10° versetzte man vorsichtig unter ständiger Eiskühlung mit 250 ml Wasser, filtrierte den Niederschlag ab und spülte ihn viermal mit je 500 ml Essigester nach. Die vereinigten Filtrate wurden eingedampft, der Rückstand in 1000 ml Äther gelöst und die Lösung mit 120 ml 2-n. Natronlauge und dann zweimal mit je 200 ml Wasser ausgewaschen. Nach Trocknen der Ätherlösung über $MgSO_4$ wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der feste Rückstand aus einem Essigester-Petroläther-Gemisch umkristallisiert. Man erhielt 91 g (85%) farblose Kristalle vom Smp. 114–115°.

2. 10-(β -Dimethylamino-äthyl)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin (VIIw). – a) Durch Reduktion von 10-(β -Dimethylamino-äthyl)-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-on (VIa). Einer Suspension von 5,7 g Lithiumaluminiumhydrid in 180 ml abs. Dioxan fügte man unter Rühren bei 60° portionenweise 29,8 g (0,1 Mol) der Verbindung VIa innerhalb 30 Min. zu und erhitzte weitere 6 Std. zum Sieden. Nach Abkühlen auf 10° gab man vorsichtig (Eiskühlung) 10 ml Wasser zu, filtrierte den Niederschlag ab und spülte ihn mit Dioxan aus. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Nach Trocknen über $MgSO_4$ und Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand aus 50 ml Hexan umkristallisiert, wobei 18,4 g (65%) farblose Kristalle vom Smp. 57–58° erhalten wurden.

Das Hydrochlorid vom Smp. 208–210° erhielten wir durch Versetzen einer Essigesterlösung der Base mit der berechneten Menge Salzsäure in Alkohol.

b) Durch Alkylierung von Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin (VIII; $R_{2-8} = H$). Eine Lösung von 21,3 g (0,1 Mol) Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin (VIII; $R_{2-8} = H$) in 125 ml Dioxan erhitzte man 1 Std. mit 5,1 g (0,13 Mol) Natriumamid zum Sieden, wonach die Ammoniakentwicklung praktisch beendet war. Nun liess man bei 80° innert 50 Min. eine Lösung von 13,0 g (0,12 Mol) β -Dimethylaminoäthylchlorid in 40 ml Toluol zutropfen und vervollständigte die Reaktion durch einstündiges Erhitzen zum Sieden. Nach Abkühlen wurden 10 ml Äthanol vorsichtig zutropft, sodann wurde vom entstandenen Natriumchlorid abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den Rückstand verteilte man rasch in Äther und 150 ml 1-n. Schwefelsäure. Aus der Ätherlösung wurden 2,0 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Die aus der sauren wässrigen Lösung durch Zugabe von Natronlauge und Ausäthern isolierte Base destillierte im Hochvakuum als farbloses Öl bei 150–160°/0,08 Torr in einer Menge von 21,2 g [80% bezogen auf die umgesetzte Menge VIII ($R_{2-8} = H$)]. Nach Impfen mit der Base VIIw kristallisierte das Öl rasch durch und ergab Kristalle vom Smp. 56–57°. Base und Hydrochlorid waren nach Smp. und Misch-Smp. identisch mit VIIw und dessen Hydrochlorid.

Die Alkylierung konnte auch folgendermassen durchgeführt werden: 18,7 g (0,13 Mol) β -Dimethylaminoäthylchlorid-hydrochlorid wurden portionenweise unter ständigem Rühren innert 2 Std. in das siedende Gemisch von 21,3 g (0,1 Mol) Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin, 42 g Kaliumcarbonat (0,3 Mol), 1,5 g Natriumjodid und 400 ml Methyläthylketon eingetragen; das Ganze wurde dann noch 24 Std. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Hierauf wurde die Methyläthylketon-Lösung von den ungelösten Salzen abgenutscht und das Filtrat eingedampft. Der Trockenrückstand wurde wie unter 2 b) beschrieben aufgearbeitet. Nebst 4,2 g unumgesetztem Dibenzo[b,f][1,4]thiazepin wurden 17,5 g Base vom Smp. 56–57° erhalten (77%, bezogen auf das umgesetzte Ausgangsprodukt). Sie war identisch mit der nach 2 a) gewonnenen Base.

3. 10-(β -Diäthylamino-äthyl)-7-chlor-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin (VIIy). Eine Lösung von 36,0 g (0,1 Mol) 10-(β -Diäthylaminoäthyl)-7-chlor-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-on¹³) in 150 ml abs. Äther liess man innert 1 Std. unter Rühren bei 30° in die Suspension von 7,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 400 ml abs. Äther eintropfen und erwärmte noch 5 Std. unter Rückfluss. Nach vorsichtigem Versetzen mit 20 ml Wasser und Aufarbeiten laut Beispiel 2 a) erhielt man 31,6 g (91%) Base als farbloses Öl vom Sdp. 180–186°/0,17 Torr.

Das Methansulfonat wurde durch Versetzen der in Essigester gelösten Base mit der berechneten Menge Methansulfonsäure gewonnen; es schmolz bei 136–138°.

Die Elementaranalysen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung der Herren Dres. H. GYSEL und W. PADOWETZ ausgeführt.

¹³) Diese Verbindung wurde nach dem Verfahren D1) hergestellt; sie ist ein farbloses Öl vom Sdp. 190–193°/0,17 Torr.

SUMMARY

The synthesis and pharmacological activity of basically substituted dibenzothiazepines are described. They possess interesting antihistamine and antiserotonine activity. By varying the substituents in the benzene nuclei, and by a suitable choice of the basic side chains, the specificity and activity of some derivatives could be increased considerably, especially with the dibenzothiazepinones.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

135. Anwendung der Protonenresonanz zur Strukturaufklärung und Identifizierung natürlich vorkommender und synthetischer Chinone mit isoprenoider Seitenkette

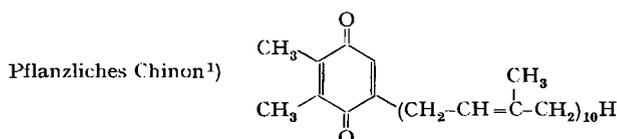
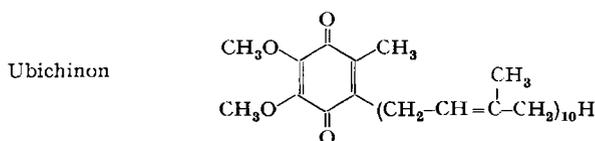
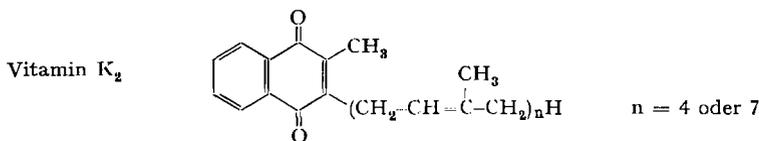
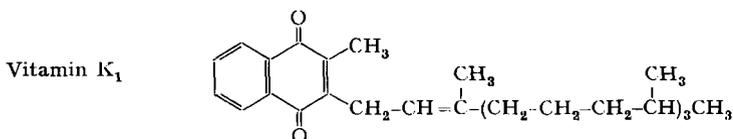
von C. v. Planta, E. Billeter und M. Kofler

Herrn Prof. Dr. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(25. IV. 59)

Mit Hilfe der hochauflösenden Kernresonanzspektroskopie ist es heute möglich, die Protonenstruktur selbst komplizierter Molekeln, wie sie bei den Naturstoffen vorkommen, aufzulösen.

Folgende Verbindungen wurden mit Hilfe der Protonenresonanz untersucht:



¹⁾ M. KOFLER, A. LANGEMANN, R. RÜEGG, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, A. RAYROUD & O. ISLER, *Helv.* **42**, 1283 (1959).