

stoffionenkonzentration durch Zutropfen von insgesamt 12 ml 1 N NaOH zwischen pH 7,5–8,0 gehalten wurde. Die Reaktionsmasse wurde auf 500 ml 20-proz. Kochsalzlösung gegossen und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit wenig 10-proz. Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. 14,2 g dunkles Pulver. Im Chromatogramm folgte auf eine blauviolette Zone (1:2-Chromkomplex von *o*-Aminophenol  $\rightarrow$   $\beta$ -Naphthol) eine rotviolette Zone, die getrennt aufgefangen und nochmals chromatographiert wurde.

$C_{33}H_{19}O_5N_4ClCrNa, H_2O$	Ber. C 58,26	H 3,11	N 8,24	Cl 5,22	Cr 7,65%
	Gef. „ 58,48	„ 3,08	„ 8,18	„ 5,23	„ 7,49%

Bei längerem Erhitzen in Wasser disproportionierte sich die Substanz teilweise in die 1:2-Chromkomplexe aus *o*-Aminophenol  $\rightarrow$   $\beta$ -Naphthol und 4-Chlor-2-aminobenzoessäure  $\rightarrow$   $\beta$ -Naphthol. Im Dünnschichtchromatogramm waren daher noch die Isomeren des *o*-Hydroxy-*o'*-carboxyazofarbstoff-Komplexes erkennbar, wobei die dem Isomeren C entsprechende, der Hauptzone des Mischkomplexes nachwandernde schwache Zone 2 Komponenten, eine braune und eine violette, enthielt. Die Natur des mengenmässig äusserst geringen Anteils konnten wir nicht aufklären.

Wir verdanken die Mikroanalysen unserem Mikroanalytischen Laboratorium, Leitung Herr Dr. H. WAGNER, die Chrom- und Kobaltanalysen unserem Analytischen Laboratorium, Leitung Herr Dr. K. STAMMBACH.

## SUMMARY

Some 1:2-chromium and cobalt complexes of the *o*-hydroxy-*o'*-carboxy azo series can be separated chromatographically into isomers which can be termed stereoisomers.

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

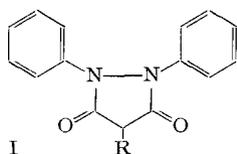
## 272. Synthese von 2-substituiertem 2,3-Dihydro-1*H*-dibenzo[b, f]pyrazolo [1,2-d] [1,4,5] thiadiazepin-9-dioxid-1,3-dion

Über Pyrazole, 2. Mitteilung<sup>1)</sup>

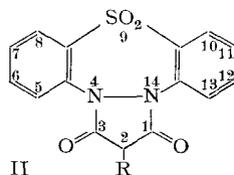
von K. Michel und M. Matter

(6. X. 61)

Um prüfen zu können, wie sich die pharmakologischen Eigenschaften von Phenylbutazon (Ia) ändern, wenn dessen Phenylreste über eine SO<sub>2</sub>-Brücke miteinander verbunden werden, haben wir drei in 2-Stellung substituierte 2,3-Dihydro-1*H*-dibenzo[b, f]pyrazolo[1,2-d] [1,4,5] thiadiazepin-9-dioxid-1,3-dione (II) hergestellt. In der vorliegenden Mitteilung soll die Synthese dieser neuen Verbindungen beschrieben werden.



I

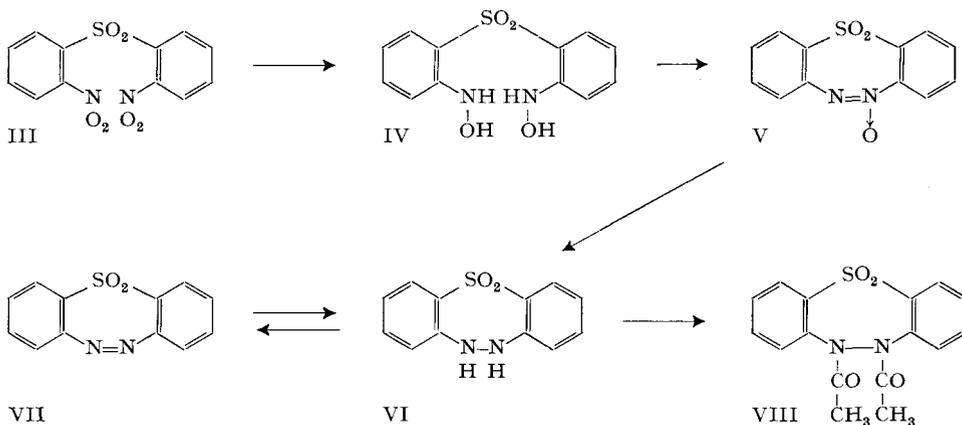


II

a) R = (n)-Butyl    b) R = (n)-Hexyl    c) R = Tetrahydrofurfuryl

<sup>1)</sup> 1. Mitteilung: Helv. 44, 1025 (1961).

Das als Zwischenprodukt benötigte 5,6-Dihydro-dibenzo[1,4,5]-thiadiazepin-11-dioxid (VI)<sup>2)</sup> haben wir auf folgende Art hergestellt:



2,2'-Dinitrodiphenylsulfon (III) wurde bei Raumtemperatur und Normaldruck in Gegenwart von Platin zu 2,2'-Di-hydroxylaminodiphenylsulfon (IV) hydriert. Der Wasserstoffverbrauch entsprach genau dem berechneten Wert. IV wurde so leicht analysenrein in ausgezeichneter Ausbeute erhalten. Bei einer ähnlichen, früher ausgeführten Reduktion von III, unter Verwendung von RANEY-Nickel anstelle von Platin, wurde ein unreines, sich spontan zersetzendes Produkt erhalten, dessen Konstitution nicht bewiesen werden konnte. Zuerst schrieb man ihm die Formel VI<sup>3)</sup>, dann die Formel IV<sup>4)</sup> zu. Bei der Oxydation von IV mit Natriumhypochlorit erhielten wir das Dibenzo[1,4,5]thiadiazepin-5-oxid-11-dioxid (V) vom Smp. 257–258° (Lit. 251–252°<sup>5)</sup>). Die Azoxyverbindung V konnten wir in Tetrahydrofuran-Suspension in Gegenwart von Platin unter Verbrauch der theoretischen Menge Wasserstoff praktisch quantitativ in 5,6-Dihydro-dibenzo[1,4,5]thiadiazepin-11-dioxid (VI) überführen, welches in Gegenwart von Alkali in alkoholischer Lösung bei der Dehydrierung mit Luft in Dibenzo[1,4,5]thiadiazepin-11-dioxid (VII) überging. Die Azoverbindung VII ist schon früher durch Dehydrierung von 2,2'-Diaminodiphenylsulfon mit Phenyljodosoacetat erhalten worden<sup>3)</sup>. VII konnte sehr leicht durch Hydrierung in Gegenwart von Platin in die Hydrazoverbindung VI zurückverwandelt werden. Diese Hydrierung verlief viel schneller als diejenige von V zu VI.

Zur Charakterisierung von VI haben wir das N,N'-Diacetylderivat VIII hergestellt, welches durch Erhitzen mit Acetylchlorid ohne Verwendung eines säurebindenden Mittels leicht erhalten wurde.

Die Überführung von 5,6-Dihydro-dibenzo[1,4,5]thiadiazepin-11-dioxid (VI) in 2-substituierte 2,3-Dihydro-1*H*-dibenzo[b,f]pyrazolo[1,2-d][1,4,5]thiadiazepin-9-dioxid-1,3-dione (II) konnte durch Kondensation mit dem entsprechenden substi-

<sup>2)</sup> A. M. PATTERSON, L. T. CAPELL & D. F. WALKER, *The Ring Index*, Second Edition, American Chemical Society 1960, Seite 477, Nr. 3665.

<sup>3)</sup> H. H. SZMANT & R. L. LAPINSKI, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 458 (1956).

<sup>4)</sup> H. H. SZMANT & Y. L. CHOW, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 5584 (1957).

<sup>5)</sup> H. H. SZMANT & Y. L. CHOW, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 4382 (1957).

tuierten Malonester in Gegenwart von Natriumalkoholat und auch durch Acylierung mit einem Malonylchlorid, entweder in Gegenwart von überschüssigem Pyridin oder durch direktes Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel, erreicht werden.

Die neuen Verbindungen der Formel II haben ähnliche physikalische Eigenschaften wie die entsprechenden Substanzen der Formel I. Im allgemeinen sind sie höher schmelzend und schwerer löslich. Mit Alkalien und mit Diäthylaminoäthanol bilden sie gut wasserlösliche und leicht parenteral applizierbare Salze. Wie zu erwarten, bewirkt die stark elektronensaugende Sulfongruppe eine deutliche Verstärkung der Azidität der Verbindungen II im Vergleich zu I, was in folgenden  $pK_{MCS}^*$ -Werten<sup>6)</sup> zum Ausdruck kommt: Verbindung I c<sup>7)</sup> 4,96; Verbindung II c 3,86.

### Experimenteller Teil

Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert.

2,2'-Dinitrodiphenylsulfid haben wir nach PRICE & STACY<sup>8)</sup> hergestellt; nach dem Verfahren von DALL'OLIO (MONTECANTINI)<sup>9)</sup> haben wir nur unreines Produkt in schlechter Ausbeute erhalten.

2,2'-Dinitrodiphenylsulfon (III). 89 g 2,2'-Dinitrodiphenylsulfid wurden in 750 ml kochendem Eisessig gelöst und in kleinen Anteilen mit 45 g Chromtrioxid versetzt. Nach 7 Std. bei Kochtemperatur wurde abgekühlt und auf 3 l Eiswasser gegossen. Das ausfallende, noch unreine, kristalline Sulfon wurde nach Abfiltrieren und Trocknen durch Kochen während 4 Std. mit 60 g Chromtrioxid in 600 ml Eisessig nachoxydiert. Durch Ausfällen mit Eiswasser und Umkristallisieren aus 850 ml Eisessig erhielt man 80,1 g (81% d. Th.) III vom Smp. 183° in blaugelben Nadeln. Beim nochmaligen Umkristallisieren aus Eisessig oder aus Dioxan-Methanol 2:1 stieg der Smp. auf 185°.

2,2'-Di-hydroxylaminodiphenylsulfon (IV). 24 g (0,078 Mol) 2,2'-Dinitrodiphenylsulfon wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck mit Wasserstoff und 250 mg Platinoxid (HERAEUS) in 400 ml Tetrahydrofuran hydriert. Nach etwa 5 Std. Schütteln waren 0,31 Mol Wasserstoff verbraucht, worauf die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand kam. Übliche Aufarbeitung und einmaliges Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran-Benzin ergab 21,4 g (95%) IV in rein weissen Kristallen vom Smp. 126–127° (Zers.). Zur Analyse wurde aus Tetrahydrofuran-Petroläther 1:1 umkristallisiert und 7 Std. bei 20° und 1 Std. bei 40–50° im H. V. getrocknet.

$C_{12}H_{12}O_4N_2S$	Ber. C 51,42	H 4,32	N 9,99%
(280,3)	Gef. „ 51,63; 51,58	„ 4,41; 4,48	„ 9,90%

Dibenzo[1,4,5]thiadiazepin-5-oxid-11-dioxid (V). In einem 2-Liter-Rundkolben wurden 300 ml Natriumhypochloritlösung (10% aktives Chlor) mit 100 ml Äthanol vermischt, dann wurde unter Schütteln eine Lösung von 30 g IV in 75 ml Äthanol zugetropft. Es trat lokal eine Braunfärbung auf, welche bald nach Gelb umschlug. Die Reaktion war exotherm, und man hielt die Innentemperatur durch Aussenkühlung auf 50°. Nachdem alles zugegeben war, erhitze man zum Sieden und destillierte die Hauptmenge Äthanol ab. Nach Zugabe von weiteren 200 ml Natriumhypochloritlösung wurde noch  $\frac{1}{2}$  Std. unter Rückfluss gekocht. Nach 2 Std. Stehen kühlte man auf 0° und nutschte die gelben Kristalle ab. Nach Neutralwaschen und Trocknen bei 70° erhielt man 20,3 g (73%) Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus 500 ml Eisessig und Waschen mit Methanol 17,1 g V vom Smp. 257–258° in gelben Nadeln lieferte. Schwefelhaltig (qualitativer Nachweis). Bei Raumtemperatur zu knapp 2% in Tetrahydrofuran löslich, sehr schwer löslich in Äthanol oder Eisessig.

$C_{12}H_8O_3N_2S$  (260,27) Ber. C 55,38 H 3,10 N 10,76% Gef. C 55,68 H 3,29 N 10,60%

Die Oxydation konnte auch in Äthanol mit Wasserstoffperoxid bei 30–40° oder mit Luft in Gegenwart von Natriumhydroxid durchgeführt werden.

<sup>6)</sup> W. SIMON, Helv. 41, 1835 (1958).

<sup>7)</sup> E. GIROD, R. DELLEY & F. HÄFLIGER, Helv. 40, 408 (1957).

<sup>8)</sup> C. C. PRICE & G. W. STACY, Org. Synth. 28, 82 (1948).

<sup>9)</sup> Ital. Pat. 428780.

5,6-Dihydro-dibenzo[1,4,5]thiadiazepin-11-dioxid (VI). 17 g (0,065 Mol) V wurden unter Schüttern mit 150 mg Platinoxid (HERÆUS) in 400 ml Tetrahydrofuran hydriert. Die gelbe Suspension ging innerhalb 2 $\frac{1}{2}$  Std. bei Normaldruck und Raumtemperatur, nach Verbrauch von 0,131 Mol Wasserstoff, in eine farblose Lösung über. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen im Vakuum auf ca. 50 ml erhielt man nach Verdünnen mit dem gleichen Volumen Benzin 15,8 g (95%) VI in praktisch farblosen Nadeln, Smp. 198–199°. Zur Analyse wurde nochmals aus Tetrahydrofuran-Petroläther kristallisiert.

$C_{12}H_{10}O_2N_2S$  Ber. C 58,52 H 4,09 N 11,38%  
(246,3) Gef. „ 58,47 „ 4,16 „ 11,30; 11,26%

Dibenzo[1,4,5]thiadiazepin-11-dioxid (VII). Durch eine Lösung aus 15,5 g VI, 500 ml Äthanol und 2 ml 10N NaOH wurde bei 60–70° während 6 Std. ein Luftstrom geleitet. Die orangerote Lösung liess man über Nacht bei Raumtemperatur stehen und neutralisierte darauf mit Salzsäure. Nach Eindampfen im Vakuum wurde mit 300 ml Wasser aufgeschlämmt und abgenutscht. Nach Umkristallisieren aus 150 ml Essigester erhielt man 12,7 g (82%) VII in gelben Kristallen vom Smp. 174°, Lit. 170–171°<sup>2)</sup>.

$C_{12}H_8O_2N_2S$  Ber. C 59,01 H 3,28 N 11,47 S 13,11%  
(244,27) Gef. „ 59,10 „ 3,34 „ 11,44 „ 13,06%

VII konnte leicht durch Hydrieren mit Pt in Tetrahydrofuran-Lösung quantitativ in VI zurückverwandelt werden unter Verbrauch der theoretischen Menge Wasserstoff.

5,6-Diacetyl-5,6-dihydro-dibenzo[1,4,5]thiadiazepin-11-dioxid (VIII). 1 g VI wurde mit 10 ml Acetylchlorid reinst 20 Min. unter Ausschluss von Feuchtigkeit unter Rückfluss gekocht. Nachdem sich alles gelöst hatte, bildete sich nach und nach eine kristalline Fällung. Nach Entfernung des Acetylchlorids im Vakuum wurde der Rückstand mit 15 ml siedendem Tetrahydrofuran digeiert und nach Abkühlen auf 10° abgenutscht. Der mit Tetrahydrofuran gewaschene Niederschlag wog 1 g (75%) und bestand aus reinem VIII vom Smp. 238–239°, farblose Prismen. Durch Umkristallisieren aus 6 ml Dimethylformamid-Äthanol 1:5 wurde der Smp. nicht verändert.

$C_{16}H_{14}O_4N_2S$  Ber. C 58,17 H 4,27 N 8,48 S 9,71%  
(330,37) Gef. „ 58,17 „ 4,28 „ 8,60 „ 9,80%

2,3-Dihydro-1H-2-butyl-dibenzo[b,f]pyrazolo[1,2-d][1,4,5]thiadiazepin-9-dioxid-1,3-dion (IIa). 0,55 g (0,0022 Mol) VI, 0,49 g (0,0025 Mol) Butylmalonylchlorid und 10 ml abs. Chlorbenzol wurden unter Feuchtigkeitsausschluss 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Unter Entwicklung von Chlorwasserstoff bildete sich eine klare, gelbliche Lösung. Nach Eindampfen im Vakuum wurde aus Dimethylformamid-Äthanol 1:3 umkristallisiert. Man erhielt 0,75 g (95%) IIa vom Smp. 244–245° in farblosen Blättchen. Die neue Verbindung enthielt Schwefel und löste sich in äquivalenten Mengen wässrigen Diäthylaminoäthanol. Eine solche 10-proz. Lösung reagiert sauer auf Phenolphthalein und alkalisch auf Lakmus.

$C_{19}H_{18}O_4N_2S$  (370,43) Ber. C 61,61 H 4,90 N 7,56% Gef. C 61,52 H 4,98 N 7,16%

2,3-Dihydro-1H-2-hexyl-dibenzo[b,f]pyrazolo[1,2-d][1,4,5]thiadiazepin-9-dioxid-1,3-dion (IIb). 30 ml abs. Äther und 5 ml abs. Pyridin wurden in einer Kältemischung verrührt und langsam mit 2,7 g (0,12 Mol) Hexyl-malonylchlorid versetzt. Es entstand eine kristalline hellgelbe Fällung. Dazu gab man auf einmal eine Lösung von 2,5 g (0,1 Mol) VI in 25 ml abs. Tetrahydrofuran. Man verrührte noch 1 Std. in der Kältemischung und anschliessend 2 Std. bei Raumtemperatur. Nach Verdünnen mit 150 ml Chloroform wurde mit 7 ml HCl konz. in 50 ml Wasser, darauf mit 300 ml 0,3N HCl ausgeschüttelt. Nach dem Waschen der wässrigen Schichten mit 2mal 50 ml Chloroform wurden die vereinigten Chloroformschichten mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 25 ml 2N NaOH und 100 ml Wasser aufgenommen, von wenig Unlöslichem abfiltriert und auf 200 ml Wasser, 50 g Eis und 6 ml HCl gegossen. Die farblose kristalline Fällung wog nach Neutralwaschen und Trocknen 3,55 g (89%) und bestand aus rohem IIb vom Smp. 198–200°. Nach Umkristallisieren aus 150 ml Äthanol und 35 ml Essigester Smp. 201–202°.

$C_{21}H_{22}O_4N_2S$  (398,48) Ber. C 63,30 H 5,57 N 7,03% Gef. C 63,37 H 5,64 N 7,08%

2,3-Dihydro-1H-2-tetrahydrofurfuryl-dibenzo[b,f]pyrazolo[1,2-d][1,4,5]thiadiazepin-9-dioxid-1,3-dion (IIc). Eine Lösung von 0,78 g (0,02 Mol) Kalium in Äthanol unter Stickstoff wurde mit 2,44 g (0,01 Mol) Tetrahydrofurfuryl-malonester und 2,46 g (0,01 Mol) VI versetzt und 5 Std.

unter Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren des Äthanol innerhalb 1 Std. wurde in 100 ml Wasser aufgenommen und mit 50 ml, dann mit 25 ml Äther ausgeschüttelt. Nach dem Waschen der Ätherschichten mit Wasser wurden die vereinigten wässrigen Lösungen im Vakuum etwas eingengt, mit wenig Aktivkohle geschüttelt, filtriert und mit Salzsäure angesäuert. Die kristalline, hellbraune Fällung wurde abgenutscht und feucht in 0,25N wässrigem Diäthylaminoäthanol gelöst, wieder mit Aktivkohle behandelt und mit Säure gefällt. Man erhielt so 1,85 g (46%) noch unreines Produkt, das zunächst aus Äthanol und aus Tetrahydrofuran-Benzin 1:3 umkristallisiert wurde. Dann löste man die Substanz in Tetrahydrofuran, perkolierte durch eine Säule aus 5 g Aluminiumoxid (neutral, Akt. I, WOELM) und eluierte mit Tetrahydrofuran. Die vereinigten, stark eingengten Eluate lieferten beim Versetzen mit Benzin farblose Kristalle, welche nach Kristallisieren aus Äthanol bei 216–217° schmolzen.

$C_{20}H_{18}O_5N_2S$  (398,44) Ber. C 60,29 H 4,55 N 7,03% Gef. C 60,32 H 4,58 N 7,08%

Die Analysen verdanken wir den Herren Dr. K. EDER, Laboratoire Microanalytique, Ecole de Chimie, Genève, und A. PEISKER, Brugg, und die Mikro-Titrationen ( $pK_{MCS}^*$ -Werte) Herrn P.D. Dr. W. SIMON, ETH, Zürich.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Herstellung des bisher nur unrein bekannten 2,2'-Di-hydroxyl-amino-diphenylsulfons (IV) als reine, haltbare Verbindung beschrieben. Daraus werden 5,6-Dihydro-dibenzo[1,4,5]thiadiazepin-11-dioxid (VI), dessen N,N'-Di-acetylderivat VIII sowie die 2-Butyl-Hexyl- und -Tetrahydrofurfuryl-2,3-dihydro-1*H*-dibenzo[b,f]pyrazolo[1,2-d] [1,4,5]thiadiazepin-9-dioxid-1,3-dione (II) synthetisiert.

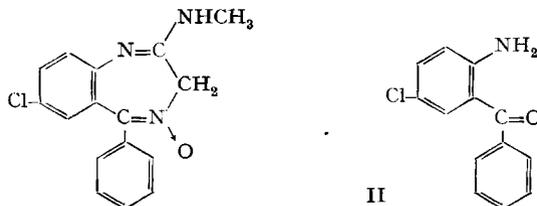
Wissenschaftliche Abteilung der HACO AG., Gümligen

### 273. Über den Nachweis von «Methaminodiazepoxid» (Librium®) und seiner Metaboliten

von J. Bäumler und S. Rippstein

(27. X. 61)

Aus der Vielfalt der in letzter Zeit entwickelten Substanzen mit psychotroper Wirkung hat Librium®<sup>1)</sup> in der ärztlichen Praxis eine besonders grosse Verbreitung gefunden. Neben seinen Eigenschaften als «Tranquilizer» besitzt es auch eine anti-depressive, leicht stimmungshobende Wirkung. Seine häufige Verwendung führt aber auch zum Missbrauch des Medikamentes; so sind uns aus der Literatur bis heute fünf Selbstmordversuche mit Librium bekannt. Es schien uns daher von besonderer Bedeutung, die Nachweismöglichkeiten und die Charakterisierung der Ausscheidungsprodukte beim Menschen zu ermitteln.



<sup>1)</sup> «Librium®» registrierte Marke der HOFFMANN-LA ROCHE AG.