

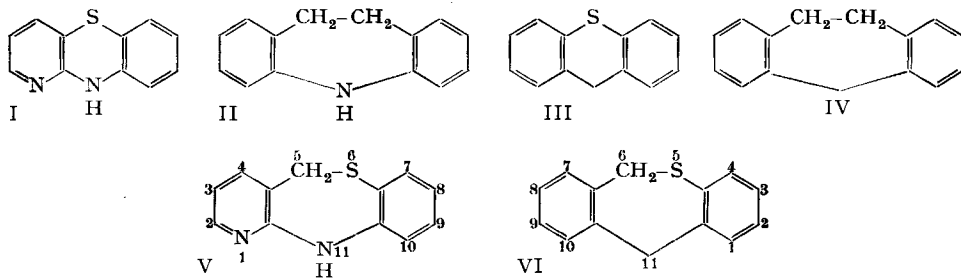
217. Über neuartige tricyclische Thiazepin- und Thiepin-Derivate

Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 8. Mitteilung¹⁾von **F. Gadiant**, **E. Jucker** und **A. Lindenmann** (Chem. Teil)
und **M. Taeschler** (Pharmakol. Teil)

(21. VII. 62)

Mit dem Auffinden der starken Antihistaminwirkung einzelner am Stickstoff substituierter Phenothiazine²⁾ begann die Bearbeitung vieler neuartiger tricyclischer Systeme. Insbesondere, als verschiedene dieser Verbindungen Wirkungen zeigten, die sie als Psychopharmaka therapeutisch wertvoll machten³⁾, wurden Hunderte von Derivaten des Azaphenothiazins, Homophenothiazins, Phenoxazins und Dibenzazepins hergestellt und sowohl pharmakologisch als auch klinisch geprüft. Ersatz des Stickstoffs im Phenothiazin- und Dibenzazepin-Gerüst führte sodann in den letzten Jahren zu weiteren pharmakologisch interessanten Ringgerüsten, wie z. B. Thioxanthen, Dibenzocycloheptadien und Dibenzocycloheptatrien.

In dieser Arbeit werden zwei neue tricyclische Ringsysteme sowie einige ihrer Derivate beschrieben, die einerseits mit dem Azaphenothiazin (I) und Dihydrobenzazepin (II), andererseits mit dem Thioxanthen (III) und dem Dibenzocycloheptadien (IV) strukturell nahe verwandt sind. Es sind dies das 5,11-Dihydrobenzo[b]pyrido[2,3-e]thiazepin[1,4] (V) und das 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin (VI)⁴⁾.



Da es für uns von Interesse war, basisch substituierte Verbindungen der Typen V und VI in ihren chemischen Eigenschaften und pharmakologischen Wirkungen zu untersuchen, wurde eine Reihe dieser neuen Heterocyclen anschliessend in 11-Stellung entsprechend substituiert^{4a)}.

¹⁾ 7. Mitteilung: *Helv.* 44, 1249 (1961).

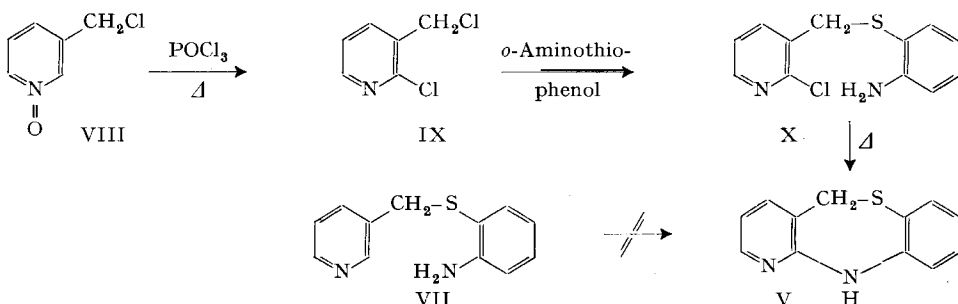
²⁾ B. N. HALPERN & R. DUCROT, *C. R. Séances Soc. Biol. Filiales* 140, 361 (1946); B. N. HALPERN, *ibid.* 140, 363 (1946).

³⁾ Vgl. M. TAESCHLER & E. SCHLAGER, *Schweiz. Apoth.-Ztg.* 99, 683 (1961); 100, 61 (1962).

⁴⁾ K. STACH & H. SPINGLER, *Angew. Chem.* 74, 31 (1962), beschrieben diese Verbindung, was uns veranlasst hat, unsere Untersuchungen ebenfalls zu veröffentlichen.

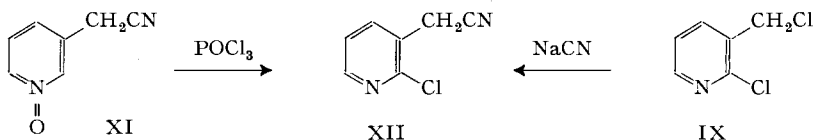
^{4a)} Während der Abfassung dieses Manuskriptes erschien soeben auch eine Publikation über Derivate des 6,11-Dihydro-dibenz[b,e]thiepins von M. PROTIVA, M. RAJŠNER, V. SEIDLÓVÁ, E. ADLEROVÁ & Z. J. VEJDELEK, *Experientia* 18, 326 (1962).

A. *Synthese des 5,11-Dihydro-benzo[b]pyrido[2,3-e]thiazepins[1,4]*. Bekanntlich lässt sich 2-Anilinopyridin nach der Methode von TSCITSCHIBABIN leicht herstellen. Es wurde deshalb zuerst versucht, ausgehend von dem leicht zugänglichen 3-[(2'-Aminophenyl)-thiomethyl]-pyridin (VII) in analoger Weise zum 5,11-Dihydro-benzo[b]pyrido[2,3-e]thiazepin[1,4] zu gelangen. Da jedoch alle Cyclisierungsversuche erfolglos verliefen, entschlossen wir uns, die 2-Stellung des Pyridinringes durch Einführen eines Chloratoms zu aktivieren und den Tricyclus auf folgendem Wege aufzubauen:



Durch Umsatz von 3-Hydroxymethyl-pyridin-N-oxid⁵⁾ mit Thionylchlorid gelangt man zunächst zum 3-Chlormethyl-pyridin-N-oxid (VIII). Erhitzen dieses N-Oxides in Phosphoroxychlorid führt zum 2-Chlor-3-chlormethyl-pyridin[†] (IX).

Um die Stellung des Chloratoms im Pyridinring zu beweisen, wurde die Verbindung IX mit Natriumcyanid in wässrigem Aceton 4 Stunden gekocht, wobei wir das 2-Chlor-3-cyanomethyl-pyridin (XII) erhielten. Diese Verbindung war schon früher von OKUDA & ROBISON⁶⁾ durch Umsetzung von 3-Cyanomethyl-pyridin-N-oxid (XI) mit Phosphoroxychlorid hergestellt worden, so dass wir unsere Verbindungen IX und XII eindeutig identifizieren konnten.

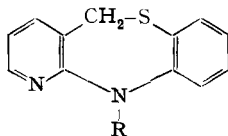


Das 2-Chlor-3-chlormethyl-pyridin (IX) wird nun mit *o*-Aminothiophenol in Gegenwart von Natriumhydroxid zum 2-Chlor-3-[(2'-aminophenyl)-thiomethyl]-pyridin (X) umgesetzt, welches sich beim Erhitzen in Xylol zum gewünschten 5,11-Dihydro-benzo[b]pyrido[2,3-e]thiazepin[1,4] (V) cyclisiert. Die Substitution des neuen Tricyclus in 11-Stellung mit basischen Resten, wie z. B. Dimethylampropylchlorid, erfolgt am besten in siedendem Xylol mit Natriumhydrid als Kondensationsmittel. Die hergestellten Derivate sind in Tabelle 1 aufgeführt.

B. *Synthese von 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-onen*. Zum Aufbau der gewünschten 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-one (Typus XVII) bestehen prinzipiell zwei Möglichkeiten, und zwar durch Cyclisierung der entsprechend gebauten Benzophenon-Derivate unter Bildung der -CH₂-S-Brücke, oder durch Cyclisierung

⁵⁾ N. HATA, Bull. chem. Soc. Japan 31, 224 (1958).

⁶⁾ SH. OKUDA & M. M. ROBISON, J. Amer. chem. Soc. 81, 740 (1959).

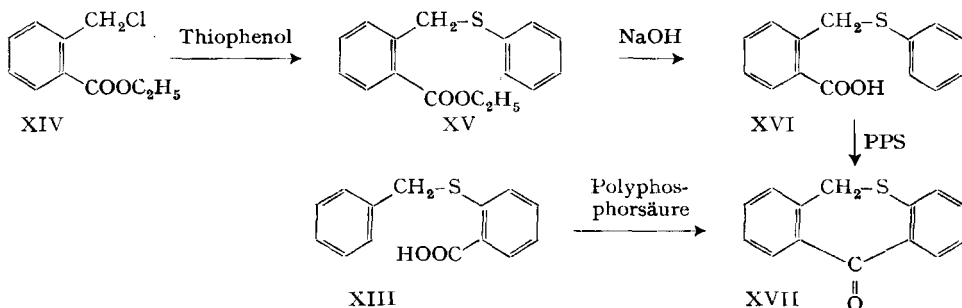
Tabelle I. 5,11-Dihydro-benzo[b]pyrido[2,3-e]thiazepine[1,4]⁷⁾

Nr.	R	Salz	Smp.	Histamin-hemmung*)	Acetylcholin-hemmung**)
1		Naphtalin-1,5-disulfonat	235–250° (Zers.)	2%	6%
2		Naphtalin-1,5-disulfonat	175–185° (Zers.)	1%	7%
3		Naphtalin-1,5-disulfonat	170–180° (Zers.)	18%	2%

*) Histaminhemmung: Thinalidin = 100% (wirksame Konzentration: $5 \cdot 10^{-8}$)
 **) Acetylcholinhemmung: Atropin = 100% (wirksame Konzentration: $1 \cdot 10^{-9}$)

der entsprechenden Benzylthiophenyl-carbonsäure-Derivate mit Polyphosphorsäure oder nach der Methode von FRIEDEL-CRAFTS bei bereits vorhandener $-\text{CH}_2\text{-S}$ -Gruppierung.

Da die für einen Ringschluss notwendigen Benzophenon-Derivate nur schwer zugänglich sind, wählten wir den Syntheseweg über die Benzylthiophenyl-carbonsäuren. Die Ringschlussreaktionen mit der leicht zugänglichen Benzylthiosalicylsäure⁸⁾ (XIII) mit Polyphosphorsäure, bzw. deren Säurechlorid⁹⁾, nach FRIEDEL-CRAFTS führten nur in sehr schlechten Ausbeuten zum gewünschten 6,11-Dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-on (XVII). Es wurde deshalb der folgende Syntheseweg, ausgehend von XIV über die 2-Phenylthiomethyl-benzoesäure (XVI), durchgeführt:



Aus 2-Toluylsäure-äthylester erhält man mit Sulfurylchlorid und katalytischen Mengen Dibenzoylperoxid unter Belichten den 2-Chlormethyl-benzoesäure-äthyl-

⁷⁾ Alle Verbindungen sind durch Analysen und IR.-Spektren belegt.

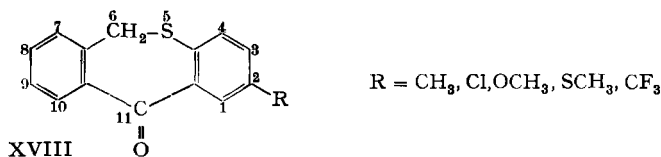
⁸⁾ H. APITZSCH, Ber. deutsch. chem. Ges. 46, 3091 (1913).

⁹⁾ W. J. BARRY & I. L. FINAR, J. chem. Soc. 1954, 138.

ester (XIV). Die anschliessende Umsetzung dieses Esters mit Natriumthiophenolat in wässrigem Alkohol führt zum 2-Phenylthiomethyl-benzoesäure-äthylester (XV), der leicht zur Säure XVI verseift wird.

Der Ringschluss dieser Carbonsäure zum 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-on (XVII) gelingt in sehr guten Ausbeuten durch Dehydratisierung der 2-Phenylthiomethyl-benzoesäure (XVI) mit Polyphosphorsäure, oder aus dem entsprechenden Säurechlorid nach FRIEDEL-CRAFTS.

Auf analoge Weise wurden durch Umsatz des Esters XIV mit in *p*-Stellung substituierten Thiophenolen, nachfolgender Verseifung und Cyclisierung fünf weitere in 2-Stellung substituierte 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-one (XVIII) hergestellt.



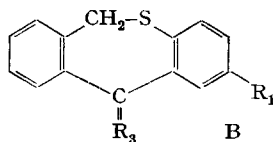
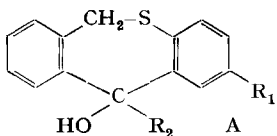
Den Methoxy- und Methylthio-substituierten Carbonsäuren (Typus XVI) scheint bei der Cyclisierung ein längerer Kontakt mit Polyphosphorsäure zu schaden, denn die Ausbeuten sind bedeutend geringer. In diesen Fällen ist es vorteilhaft, den Ringschluss in einem heterogenen Gemisch von Polyphosphorsäure und Toluol vorzunehmen. Am schlechtesten verläuft der Ringschluss ausgehend von der 2-(*p*-Trifluormethylphenyl-thiomethyl)-benzoesäure.

Die 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-one lassen sich leicht mit basischen Resten, über die entsprechenden GRIGNARD-Verbindungen, wie z. B. Dialkylaminoalkyl-magnesiumchloriden, 1-Methylpiperidyl-(4)-magnesiumchloriden usw., substituieren, wobei sich Tetrahydrofuran als geeignetes Lösungsmittel erwies. In einem einzigen Falle (Tabelle II, 14A) wurden bei dieser «Grignardierung» zwei diastereoisomere Carbinole isoliert, die nach der Wasserabspaltung zur gleichen Verbindung (14B) führten. Aus den tertiären Carbinolen (Tab. II, A) kann mit Salzsäure in Eisessig leicht Wasser abgespalten werden; dabei werden die entsprechenden ungesättigten Verbindungen in guter Ausbeute erhalten (Tab. II, B)^{9a}). Theoretisch sollten bei der Dehydratisierung der Carbinole immer zwei geometrische Isomere, eine *cis*- und eine *trans*-Form, erhalten werden, da bereits das unsubstituierte 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin, im Gegensatz zum Dibenzocycloheptadien, wegen der -CH₂-S-Gruppierung nicht symmetrisch ist. In allen Fällen konnte jedoch nur ein Isomeres isoliert werden.

C. Pharmakologie. Die neuartigen Verbindungen wurden zuerst am isolierten Meerschweinchenvorhof auf Histamin- und Acetylcholin-hemmende Wirkungen geprüft. Die relativen Aktivitäten wurden durch Vergleich mit denjenigen bekannter Hemmstoffe, wie Thenalidin (Sandosten®)¹⁰ und Atropin, bestimmt, für welche jeweils eine Aktivität von 100% eingesetzt wurde. Diejenigen Vertreter, die in beiden Testen eine namhafte Wirkung entfalteten, wurden einer breiteren pharmakodynamischen Analyse unterzogen (s. Tab. I und II).

^{9a}) Vgl. Schw. Ges. Nrs. 9684/60 (26. 8. 60); 14762/61 (21. 12. 61); Belg. Pat. Nr. 607.503.

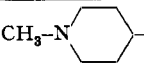
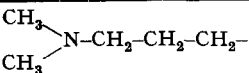
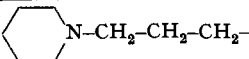
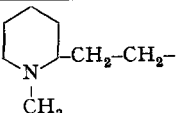
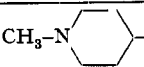
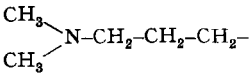
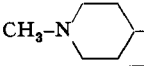
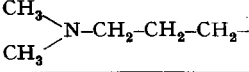
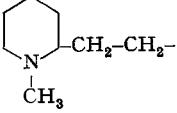
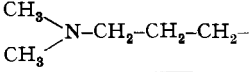
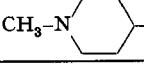
¹⁰) E. ROTHLIN & A. CERLETTI, Int. Arch. Allergy 4, 191 (1953).

Tabelle II. 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepine⁷⁾

R ₁	R ₂ bzw. R ₃ *)	Nr.	Base bzw. Salz	Smp.	Histamin- hemmung **)	Acetyl- cholin- hemmung ***)
H		4 A 4 B	Base Hydrobromid	184–187° 265–270° (Z)	200%	33%
H		5 A 5 B	Base Hydrobromid	175–184° 210–217° (Z)	—	—
H		6 A 6 B	Base Oxalat	130–132° 167–169°	250%	10%
H		7 A 7 B	Base Oxalat	105–107° 174–176°	33%	5%
H		8 A 8 B	Base Fumarat	190–192° 193–197°	33%	5%
H		9 A 9 B	Base Fumarat	175–177° 165–168°	50%	1,7%
H		10 A 10 B	Base Fumarat	163–165° 182–185°	3,3%	0,5%
H		11 A 11 B	Base Fumarat	170–175° 240–242°	17%	10%
H		12 A 12 B	Base Oxalat	187–190° 187–189°	10%	0,17%
H		13 A 13 B	Base Fumarat	Sdp. 200°/ 0,15 Torr 213–215°	200%	17%
H		14 A 14 B	Base I Base II Oxalat	192–200° 116–120° 150–153°	400%	33%

*) R₃ = R₂ minus α-H**) Histaminhemmung: Thinalidin = 100% (wirksame Konzentration: 5 · 10⁻⁸)***) Acetylcholinhemmung: Atropin = 100% (wirksame Konzentration: 1 · 10⁻⁹)

Tabelle II (Fortsetzung)

R ₁	R ₂ bzw. R ₃ *)	Nr.	Base bzw. Salz	Smp.	Histamin- hemmung **)	Acetyl- cholin- hemmung ***)
Cl		15 A 15 B	Base Base	182–184° 161–164°	200%	20%
Cl		16 A 16 B	Base Oxalat	154–155° 215–216°	ca. 100%	2%
Cl		17 A 17 B	Base Fumarat	195–197° 240–245°	7%	1,7%
Cl		18 A 18 B	Base Hydrobromid	Öl 245–260° (Z)	50%	6,5%
CH ₃		19 A 19 B	Base Hydrobromid	181–183° 294–297°	67%	3,3%
CH ₃		20 A 20 B	Base Oxalat	139–142° 189–192°	67%	3,3%
SCH ₃		21 A 21 B	Base Base	178–180° 154–155°	ca. 100%	4%
SCH ₃		22 A 22 B	Base Oxalat	137–138° 180–185°	ca. 100%	1,3%
OCH ₃		23 A 23 B	Base Hydrochlorid	141–142° 204–211°	50%	5%
OCH ₃		24 A 24 B	Base Oxalat	123–125° 187–189°	ca. 100%	1,3%
OCH ₃		25 A 25 B	Base Base	182–185° 120–121°	ca. 100%	10%

Die Benzo-pyrido-thiazepine (Tab. I) weisen nur eine schwache Wirkung auf. Die Verbindung Nr. 3 mit der verzweigten Seitenkette erwies sich relativ am stärksten histaminhemmend.

Von den Dibenzo-thiepienen (Tab. II) wurde nur die B-Reihe geprüft, weil sich auf Grund früherer Erfahrungen die Hydroxyderivate (= A-Reihe) als durchwegs schwach erwiesen. Die adrenalinhemmende Wirksamkeit aller Verbindungen ist so schwach, dass sie nicht besonders erwähnt wird. Sie unterscheidet die Dibenzo-thiepine grundlegend von den sedativ wirksamen Thioxanthenen, die durchwegs eine beachtliche Adrenolyse aufweisen.

Bezüglich Struktur und Wirksamkeit ergeben sich aus den Daten der Tab. II einige interessante Aspekte. Die stärkste Wirksamkeit in diesen beiden Testen entfalten im allgemeinen die Verbindungen mit einer Methylpiperidin-Seitenkette in R₃ (Nrs. 4, 15, 19, 21 und 25). Nr. 6, mit einer Dimethylaminopropyl-Seitenkette, besitzt ebenfalls eine gute Histamin- und Acetylcholin-hemmende Aktivität. Veränderung der Reste am Stickstoff der Seitenkette (Nrs. 7, 8, 9, 10 und 12) führt durchwegs zu Wirkungsabschwächung. Während die Verbindungen mit einem Piperidinring in der Seitenkette relativ schwach wirken, entfalten diejenigen mit einer 1-Methyl-2-äthyl-pyrrolidin- und 1-Methyl-3-methyl-pyrrolidin-Seitenkette (Nrs. 13 und 14) eine starke Aktivität. Eine Substitution in Stellung 2 mit Chlor, Methyl, Methylthio und Methoxy führt durchwegs zu einer Abnahme der Histamin- und Acetylcholin-hemmenden Wirkung (vgl. Präparate: 4:15, 6:16, 8:17 bezüglich Chlor-Substitution; 4:19, 6:20 bezüglich Methyl-Substitution; 4:21, 6:22 bezüglich Methylthio-Substitution und 4:25, 6:24 bezüglich Methoxy-Substitution). Die beiden stärkst wirksamen Verbindungen sind somit Nr. 4 und Nr. 14. Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Nr. 4 sollen als Prototyp dieser Strukturklasse eingehender beschrieben werden:

Die histaminantagonistische Wirkung am Ganztier ist noch wesentlich ausgeprägter als im «*in vitro*»-Versuch. So vermögen Dosen von 10–100 μ /kg *i. v.* von Nr. 4 den blutdrucksenkenden Effekt von Histamin an der narkotisierten Katze zu hemmen. Dosen von 0,15 bzw. 0,3 mg/kg *s. c.* verhindern zu 50% die letale bzw. die bronchokonstriktorische Histaminwirkung am Meerschweinchen. Nr. 4 erwies sich in diesen Versuchen am Ganztier 20–30mal stärker wirksam als Thenalidin. Die «*in vivo*»-Aktivität ist somit ausgeprägter als diejenige «*in vitro*», wo nur eine doppelt so starke Histaminhemmung im Vergleich zum Thenalidin festgestellt wurde. Neben der ausgeprägten Histaminhemmung fällt auch die relativ starke anticholinergische Wirkung auf (Tab. II), die sich ebenfalls am Ganztier im gleichen Ausmass nachweisen lässt. Zusätzlich wirkt das Präparat auch stark serotoninhemmend, indem es sich am isolierten Rattenuterus nur ca. 1,7mal schwächer als LSD (Delysid®)¹¹ – einem selektiven Serotoninantagonisten – erwies. Die beschriebene Verbindung zeichnet sich somit durch ausgeprägte Histamin-, Acetylcholin- und Serotonin-hemmende Eigenschaften aus. Namhafte sedative Effekte fehlen.

Experimenteller Teil

A. Synthese von 5,11-Dihydro-benzo [b] pyrido [2,3-e] thiazepin [1,4] (V)

3-Chlormethyl-pyridin-N-oxid (VIII). Zu einer Lösung von 16,0 g 3-Hydroxymethyl-pyridin-N-oxid in 75 ml Chloroform werden unter Wasserkühlung 43,0 g Thionylchlorid innert 30 Min. getropft. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch 2 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Durch Kühlen des Reaktionsgemisches in Eiswasser kristallisiert das 3-Chlormethyl-pyridin-N-oxid-hydrochlorid aus. Das Salz schmilzt nach Umkristallisieren aus Chloroform bei 98–100°.

9,0 g des reinen Hydrochlorides werden in 60 ml Chloroform aufgeschlämmt und mit einer Lösung von 4,2 g Natriumhydrogencarbonat in 40 ml Wasser gut geschüttelt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit 60 ml Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur beginnenden Kristallisation im Vakuum eingeengt. Nach Umkristallisieren aus Chloroform schmilzt das 3-Chlormethyl-pyridin-N-oxid bei 135–137°.

C ₆ H ₈ ONCl	Ber. C 50,2	H 4,2	O 11,2	N 9,8	Cl 24,7
(143,57)	Gef. „ 50,4	„ 4,3	„ 11,3	„ 10,0	„ 25,4

¹¹) A. CERLETTI & W. DOEPFNER, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 122, 124 (1958).

2-Chlor-3-chlormethyl-pyridin (IX). Zu 100 ml Phosphoroxychlorid werden innert 30 Min. bei 25–30° 34,0 g 3-Chlormethyl-pyridin-N-oxid gegeben und das Gemisch 2 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Darauf wird der Phosphoroxychloridüberschuss im Vakuum vollständig abdestilliert, der Rückstand in 100 ml Chloroform aufgenommen und mit 100 g Eiswasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels siedet das 2-Chlor-3-chlormethyl-pyridin bei 115°/13 Torr.

$C_6H_5NCl_2$	Ber. C 44,4	H 3,1	N 8,6	Cl 43,8
(162,02)	Gef. „ 44,5	„ 3,4	„ 8,4	„ 43,3

2-Chlor-3-[(2'-aminophenyl)-thiomethyl]-pyridin (X). Zu einer Lösung von 6,25 g *o*-Aminothiophenol, 2,0 g Ätznatron in 40 ml Äthanol und 10 ml Wasser lässt man in einer Stickstoffatmosphäre rasch 8,1 g 2-Chlor-3-chlormethyl-pyridin tropfen und erhitzt das Gemisch anschliessend 70 Min. unter Rückfluss zum Sieden. Nach Abkühlen wird das ausgefallene Natriumchlorid abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingengt, der Rückstand in 100 ml Chloroform aufgenommen und zweimal mit 50 ml 5 N Salzsäure ausgeschüttelt. Der Salzsäureauszug wird mit 5 N Natronlauge neutralisiert und mit 200 ml Chloroform extrahiert. Nach dem Auswaschen der Chloroformlösung mit Wasser wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird bei einem Druck von 0,02 Torr destilliert, wobei das 2-Chlor-3-[(2'-aminophenyl)-thiomethyl]-pyridin bei einer Luftbadtemperatur von 150–160° übergeht.

$C_{12}H_{11}N_2ClS$	Ber. C 57,4	H 4,4	N 11,2	Cl 14,1	S 12,8
(250,75)	Gef. „ 57,4	„ 4,2	„ 11,0	„ 13,9	„ 13,1

5,11-Dihydro-benzo[b]pyrido[2,3-*e*]thiazepin[1,4] (V). 70,0 g 2-Chlor-3-[(2'-aminophenyl)thiomethyl]-pyridin und 6,0 g *N,N*-Dimethylanilin werden in 130 ml Xylol 4 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Der entstandene kristalline Niederschlag wird abfiltriert und zwischen 200 ml Chloroform und 100 ml 10-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Der neutralgewaschene, getrocknete Chloroformextrakt wird eingengt, wobei das 5,11-Dihydro-benzo[b]pyrido[2,3-*e*]thiazepin[1,4] auskristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Benzol schmilzt die Verbindung bei 123–125°.

$C_{12}H_{10}N_2S$	Ber. C 67,3	H 4,7	N 13,1	S 15,0
(214,29)	Gef. „ 67,6	„ 4,8	„ 13,1	„ 15,2

B. Synthese basisch substituierter 5,11-Dihydro-benzo[b]pyrido[2,3-*e*]thiazepine[1,4]

11-[2'-(*N*-Methylpiperidyl-(2''))-äthyl]-5,11-dihydro-benzo[b]pyrido[2,3-*e*]thiazepin[1,4]. 3,3 g 5,11-Dihydro-benzo[b]pyrido[2,3-*e*]thiazepin[1,4] und 900 mg 50-proz. Natriumhydridsuspension in Öl werden in 60 ml Xylol 2 Std. auf 160° erhitzt. Anschliessend lässt man innert 1 Std. 2,5 g 1-[*N*-Methylpiperidyl-(2)]-2-chlor-äthan in 10 ml Xylol zutropfen. Das Reaktionsgemisch wird 3 Std. bei 160° gehalten, abgekühlt und mit einer Lösung von 3 g Ammoniumchlorid in 30 ml Wasser versetzt. Die durch Diatomeenerde filtrierte Reaktionslösung wird vom Wasser abgetrennt, mit weiteren 50 ml Wasser gewaschen und darauf mit 100 ml 15-proz. wässriger Weinsäure ausgeschüttelt. Der Weinsäureauszug wird mit 20 ml Benzol gewaschen, mit 5 N Natronlauge alkalisch gestellt und mit 150 ml Benzol extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen erhält man das 11-[2'-(*N*-Methylpiperidyl-(2))-äthyl]-5,11-dihydro-benzo[b]pyrido[2,3-*e*]thiazepin[1,4] als gelbes Öl, das an Aluminiumoxid mit Benzol gereinigt wird.

$C_{20}H_{25}N_3S$	Ber. C 70,7	H 7,4	N 12,4	S 9,4
(339,51)	Gef. „ 70,8	„ 7,8	„ 12,3	„ 9,4

Eine Lösung von 3,4 g gereinigter Base in 10 ml Methanol wird mit einer Lösung von 3,8 g Naphtalindisulfonsäure-(1,5) (feucht 76-proz.) in 5 ml Methanol und 1 ml Wasser versetzt und bei Zimmertemperatur stengelassen. Das Salz kristallisiert mit einer Mol. Kristallwasser und schmilzt nach Umkristallisieren aus wässrigem Methanol bei 235–250° (Zers.).

$C_{30}H_{35}O_7N_3S_3$	Ber. C 55,7	H 5,4	O 17,4	N 6,5	S 14,9
(645,82)	Gef. „ 55,7	„ 5,2	„ 16,7	„ 6,5	„ 14,9

Analog wurden hergestellt:

11-(3'-Dimethylaminopropyl)-5,11-dihydro-benzo[b]pyrido[2,3-*e*]thiazepin[1,4]. Naphtalin-1,5-disulfonat, Smp. 175–185° (Zers.) aus wässrigem Äthanol.

11-(2'-Dimethylaminopropyl)-5,11-dihydro-benzo[b]pyrido[2,3-e]thiazepin[1,4]. Naphtalin-1,5-disulfonat, Smp. 170–180° (Zers.) aus wässrigem Äthanol.

C. Synthese von 6,11-Dihydro-dibenzo[b, e]thiepien-11-onen

1. Ausgangsprodukte zur Herstellung der 6,11-Dihydro-dibenzo[b, e]thiepin-11-one. – 2-Chlormethyl-benzoesäure-äthylester (XIV). 100 g *o*-Toluylsäure-äthylester, 107 g Sulfurylchlorid und 760 mg Dibenzoylperoxid werden unter Belichten mit einer UV.-Lampe im Ölbad auf 60° erhitzt. Nach beendeter Gasentwicklung destilliert man nicht umgesetztes Ausgangsmaterial bei einem Druck von 13 Torr ab und fraktioniert den Rückstand mit einer Kolonne bei 0,03 Torr, wobei der 2-Chlormethyl-benzoesäure-äthylester bei 100–102° übergeht.

$C_{10}H_{11}O_2Cl$	Ber. C 60,5	H 5,5	O 16,1	Cl 17,9
(198,65)	Gef. „ 60,5	„ 5,4	„ 15,8	„ 18,5

2-Phenylthiomethyl-benzoesäure-äthylester (XV). Zu einer Lösung von 48,2 g Thiophenol, 17,5 g Ätznatron in 90 ml Wasser und 350 ml Äthanol lässt man 87,0 g 2-Chlormethyl-benzoesäure-äthylester tropfen und erhitzt das Gemisch 75 Min. unter Rückfluss zum Sieden. Nach Abkühlen wird das ausgefallene Natriumchlorid abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in 300 ml Chloroform aufgenommen, mit 50 ml eiskalter 1*N* Natronlauge ausgeschüttelt, neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels destilliert der 2-Phenylthiomethyl-benzoesäure-äthylester bei 140–142°/0,02 Torr.

$C_{16}H_{16}O_2S$	Ber. C 70,5	H 5,9	O 11,8	S 11,8
(272,37)	Gef. „ 70,3	„ 5,6	„ 11,6	„ 11,9

Analog wie oben beschrieben wurden hergestellt:

2-(*p*-Chlorphenylthiomethyl)-benzoesäure-äthylester, Sdp. 176–178°/0,1 Torr.

2-(*p*-Tolylthiomethyl)-benzoesäure-äthylester, Sdp. 145–150°/0,02 Torr.

2-(*p*-Methoxyphenylthiomethyl)-benzoesäure-äthylester, Sdp. 175–180°/0,05 Torr.

2-(*p*-Methylthiophenylthiomethyl)-benzoesäure-äthylester, Sdp. 160°/0,01 Torr.

2-(*p*-Trifluormethylphenylthiomethyl)-benzoesäure-äthylester¹²⁾, Sdp. 118–120°/0,02 Torr.

2-Phenylthiomethyl-benzoesäure (XVI). 78,0 g 2-Phenylthiomethyl-benzoesäure-äthylester werden in einer Lösung von 13,0 g Ätznatron in 78 ml Wasser und 53 ml Äthanol 1 Std. zum Sieden erhitzt. Anschliessend wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt, mit 200 ml Wasser verdünnt und mit 50 ml Chloroform gewaschen. Die wässrige, alkalische Lösung wird mit 5*N* Salzsäure sauer gestellt und mit 1200 ml Chloroform extrahiert. Nach Waschen des Chloroformextraktes mit Wasser und Trocknen über Magnesiumsulfat wird die Lösung etwas eingengt und mit Petroläther versetzt, wobei die 2-Phenylthiomethyl-benzoesäure ausfällt. Nach Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther schmilzt die Säure bei 111–113°¹³⁾.

$C_{14}H_{12}O_2S$	Ber. C 68,8	H 4,9	O 13,1	S 13,1
(244,31)	Gef. „ 68,7	„ 4,9	„ 13,1	„ 13,3

Analog wie oben beschrieben wurden hergestellt:

2-(*p*-Chlorphenylthiomethyl)-benzoesäure, Smp. 134–135° aus Chloroform/Pentan.

2-(*p*-Tolylthiomethyl)-benzoesäure, Smp. 130–131° aus Äthanol/Pentan.

2-(*p*-Methoxyphenylthiomethyl)-benzoesäure, Smp. 124–126° aus Äthanol/Pentan.

2-(*p*-Methylthiophenylthiomethyl)-benzoesäure, Smp. 135–137° aus Äthanol/Pentan.

2-(*p*-Trifluormethylphenylthiomethyl)-benzoesäure, Smp. 125–128° aus Äthanol/Pentan.

2-Phenylthiomethyl-benzoylchlorid. 50,0 g 2-Phenylthiomethyl-benzoesäure werden mit 200 g reinstem Thionylchlorid 20 Min. auf 60° erhitzt. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand, das 2-Phenylthiomethyl-benzoylchlorid, in einem VIGREUX-Kolben bei 165–167° und 0,1 Torr destilliert.

$C_{14}H_{11}OCIS$	Ber. C 64,0	H 4,2	O 6,1	Cl 13,5	S 12,2
(262,76)	Gef. „ 64,5	„ 4,3	„ 5,6	„ 13,5	„ 12,4

¹²⁾ Ausgehend von *p*-Trifluormethylanilin über die Zwischenprodukte *p*-Trifluormethylbenzolsulfochlorid, Sdp. 56–60°/0,03 Torr, Smp. 31–33°, und *p*-Trifluormethylthiophenol, Sdp. 60–61°/13 Torr.

¹³⁾ Diese Verbindung wurde auf anderem Wege bereits früher hergestellt: HENKEL & Co., Brit. Pat. 773.594.

Analog wurde hergestellt:

2-(*p*-Chlorphenylthiomethyl)-benzoylchlorid, Sdp. 178–180°/0,1 Torr.

2. Ringschlussreaktionen. – 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-on (XVII) (Methode a). Zu einer siedenden Suspension von 10,0 g Aluminiumchlorid in 30 ml Schwefelkohlenstoff wird innert 30 Min. eine Lösung von 10,0 g 2-Phenylthiomethyl-benzoylchlorid in 70 ml Schwefelkohlenstoff getropft. Nach 15 Std. wird der Schwefelkohlenstoff abdestilliert und der Rückstand unter Kühlung mit 50 g Eis und 15 ml konz. Salzsäure versetzt. Die saure Lösung wird anschliessend mit 100 ml Äther extrahiert, der Ätherauszug mit 30 ml 2N Natronlauge ausgeschüttelt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Äther abdestilliert und das Rohprodukt zur Reinigung mit Tierkohle in Äthanol aufgeköcht. Beim Einengen der äthanolischen Lösung fällt das 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-on aus. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt die Verbindung bei 84–86°. (Bessere Ausbeuten erhält man nach Methode b.)

$C_{14}H_{10}OS$ Ber. C 74,3 H 4,4 O 7,1 S 14,2
(226,30) Gef. „ 74,3 „ 4,4 „ 7,0 „ 14,5

2-Methyl-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-on (Methode b). Zu 207 ml 85-proz. Phosphorsäure werden unter gutem Rühren bei 80–100° 300 g Phosphorpentoxid gegeben, anschliessend wird die Temperatur bei 100° gehalten. In diese Polyphosphorsäure werden innert 10 Min. 105,0 g 2-(*p*-Tolylthiomethyl)-benzoesäure eingetragen und das Reaktionsgemisch 75 Min. bei 100° gerührt. Anschliessend wird das Gemisch noch heiss unter Rühren auf 1 kg Eis gegossen und mit 600 ml Benzol verdünnt. Nach Filtration durch Diatomeenerde wird die Benzollösung abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit 200 ml Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzol-auszüge werden dreimal mit je 100 ml 2N Natronlauge extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der kristalline Rückstand in siedendem Äthanol gelöst, mit Tierkohle gereinigt und abgekühlt, wobei das 2-Methyl-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-on kristallin ausfällt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt die Verbindung bei 121–122°.

$C_{15}H_{12}OS$ Ber. C 75,0 H 5,0 O 6,7 S 13,3
(240,32) Gef. „ 75,1 „ 5,0 „ 7,0 „ 12,9

2-Methoxy-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-on (Methode c). In das Gemisch von 300 g Phosphorpentoxid und 200 ml 85-proz. Phosphorsäure in 2000 ml Toluol trägt man unter kräftigem Rühren bei Siedetemperatur 100,0 g 2-(*p*-Methoxyphenylthiomethyl)-benzoesäure ein. Das heterogene Reaktionsgemisch lässt man 17 Std. reagieren, dekantiert sodann die heisse Toluollösung ab und extrahiert den Rückstand viermal mit je 1000 ml siedendem Toluol. Die vereinigten Toluol-extrakte werden mit 1000 ml 2N Natronlauge ausgeschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der kristalline Rückstand in siedendem Äthanol gelöst, mit Tierkohle gereinigt und abgekühlt, wobei das 2-Methoxy-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-on auskristallisiert. Smp. der reinen Verbindung 94–96°.

$C_{15}H_{12}O_2S$ Ber. C 70,3 H 4,7 O 12,5 S 12,5
(256,32) Gef. „ 70,0 „ 4,6 „ 12,3 „ 12,5

2-Chlor-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-on. Hergestellt nach Methode b). Smp. 134–136° aus Äthanol.

2-Methylthio-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-on. Hergestellt nach Methode c). Smp. 92–94° aus Äthanol.

2-Trifluormethyl-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-on. Hergestellt nach Methode b). Smp. 116–119° (Subl.).

D. Synthese basisch substituierter 6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepine

2-Chlor-11-(3'-dimethylaminopropyl)-11-hydroxy-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]thiepin. 1,1 g mit Jod aktiviertes Magnesium wird mit wenig Tetrahydrofuran überschichtet und mit 0,1 ml Äthylbromid versetzt. Bei Einsetzen der Reaktion lässt man eine Lösung von 5,4 g 3-Dimethylamino-propylchlorid in 10 ml Tetrahydrofuran so zutropfen, dass das Lösungsmittel siedet. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch 2 Std. zum Sieden erhitzt. Diese GRIGNARD-Lösung ver-

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

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

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

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

ZUSAMMENFASSUNG

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

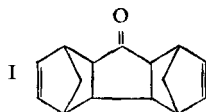
Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien,
SANDOZ AG., Basel

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

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

(26 VII 62)

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



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

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

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