

Synthese von Benzothiazepinonen, einer neuen Körperklasse

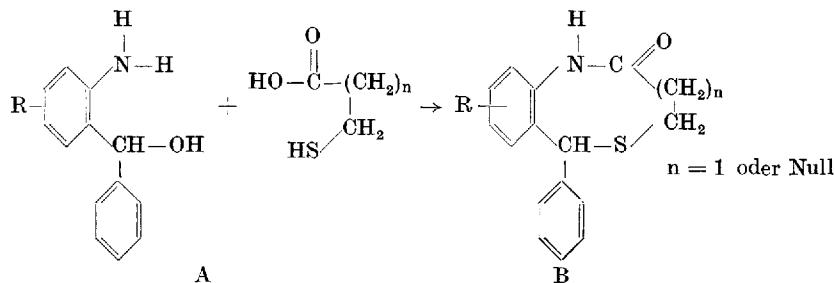
Von J. KLOSA

Inhaltsübersicht

α -Aminobenzhydrole setzen sich bei Gegenwart von Mineralsäuren mit Mercaptoalkysäuren zu Dihydrobenzothiazepinonen um. Es wird eine Reihe von Derivaten dieser neuen Körperklasse beschrieben.

Es ist bekannt, daß eine Reihe von Körpern mit Siebenringen eine außerordentlich große therapeutische Bedeutung erlangte, wie z. B. die Chlordiazepoxyde¹⁾²⁾.

Wir fanden nun^{2a)}, daß geeignete α -Aminobenzhydrole der allgemeinen Konstitution A sich mit β -Mercaptopropionsäuren zu 1,3,4,6-Tetrahydro-2H-5,1-benzothiazolin-2-onen der allgemeinen Formel B am besten im salzaurem Medium aber auch durch alleiniges Erhitzen umsetzen:



Für R kann Wasserstoff oder ein Substituent, wie Chlor, Brom, Fluor, Methyl oder eine Nitrogruppe stehen (I—V).

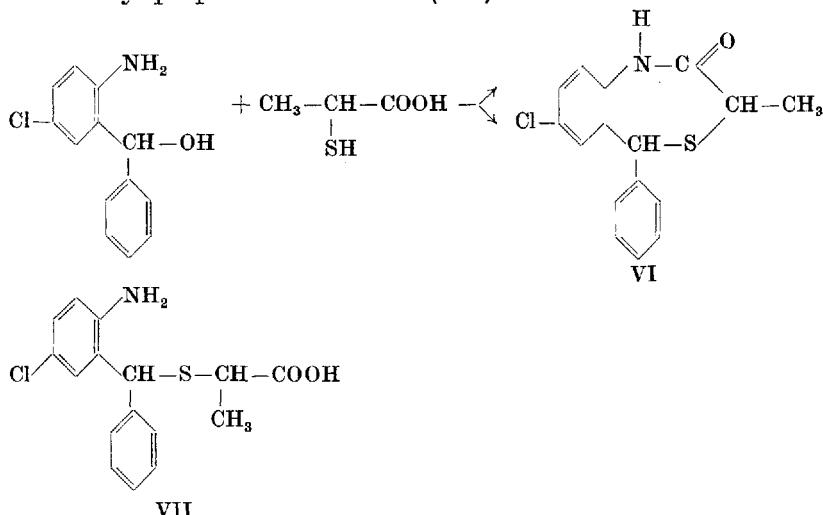
Der Ringschluß verläuft außerordentlich einfach und die Ausbeuten sind nahezu quantitativ. So wird 5-Chlor-2-aminobenzhydrol (C) mit β -Mercaptopropionsäure in 5- bis 10%iger wäßriger Salzsäure 30—60 Minuten auf dem Wasserbade erhitzt, wobei sich 6-Phenyl-8-chlor-1,3,4,6-tetrahydro-2H-5,1-benzothiazocin-2-on (I) in großer Reinheit bildet. Bei Verwendung von

¹⁾ L. H. STERNBACH u. Mitarb., J. org. Chem. **26**, 1111 (1961); J. Med. Parm. Chem. **6**, 261 (1963).

²⁾ DBP 1190246, 1145626, 1146496, 1136709.

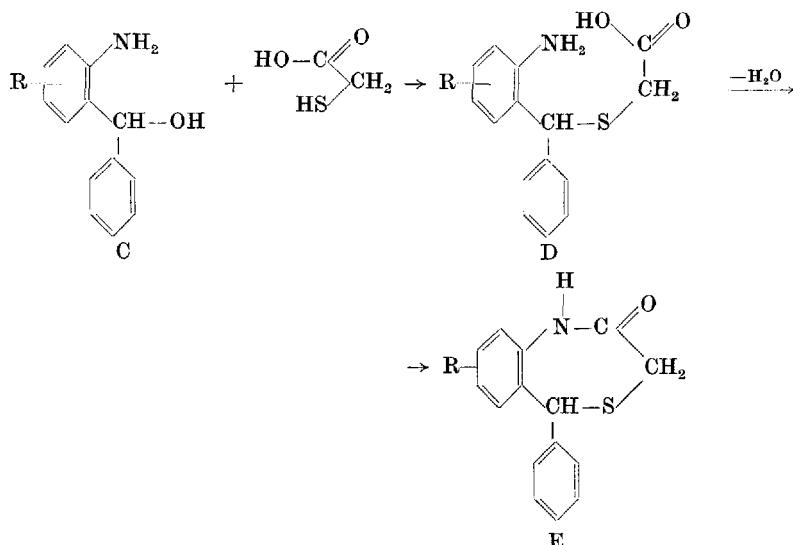
^{2a)} J. KLOSA, DBPak 57615 IV d/12p/1965.

α -Mercaptoessigsäure wird 3-Methyl-5-phenyl-7-chlor-3,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2(1H)-on (VI) neben Benzo-3-(5-Chlor-2-amino-phenyl)-3-phenyl-2-thia-1-methyl-propan-1-carbonsäure (VII) erhalten:



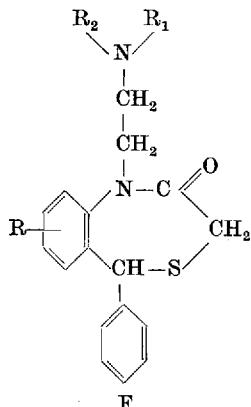
Durch Erhitzen von VII auf 150–160 °C oder Kochen in Toluol unter wasserabspaltenden Bedingungen geht VII in VI über.

Diphenyl-thia-alkysäuren der Formel VII bilden sich jedoch, wenn substituierte o-Aminobenzhydrole mit Thioglycolsäure in Gegenwart von Salzsäure erhitzt werden. Diese gehen alsdann durch Erhitzen in Toluol in Benzothiazepinone über:

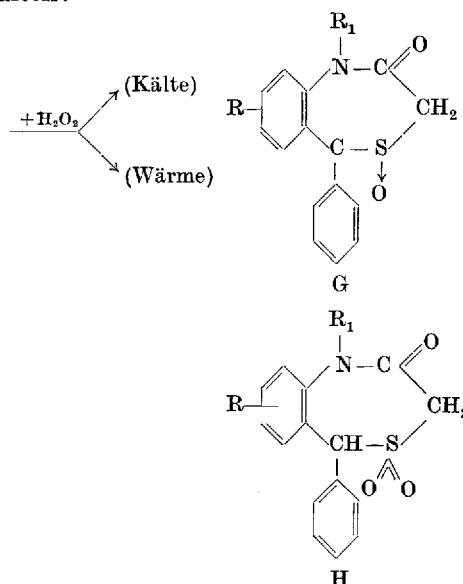


Bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid tritt jedoch auch ohne Isolierung von D ein Ringschluß zu E ein. Durch 2 Std. Erhitzen auf 140–170 °C erübrigts sich sogar die Verwendung von Phosphoroxychlorid.

Damit ist eine neue, elegante und an Einfachheit nicht zu überbietende Synthese einer neuen Körperklasse gefunden worden. Der Wasserstoff in der „1“-Stellung läßt sich durch Umsatz mit verschiedenen Halogenalkylen oder Dialkylaminoalkylhalogeniden ersetzen, so daß verschiedene Derivate der Formel F erhalten werden können:



Durch Oxydation der Sulfidgruppe in E mit Wasserstoffperoxyd in der Kälte werden Sulfoxide (G), durch Oxydation in der Wärme Sulfodioxide (H) erhalten:



Die pharmakologische Prüfung der erhaltenen neuen Körper hat ergeben, daß diese wenig giftig sind, gute antidepressive Wirkung besitzen, ohne die Intelligenzleistung zu vermindern, d. h. sie besitzen den Vorteil einer Beruhigung, ohne die Verstandesarbeit zu vermindern.

Beschreibung der Versuche

O-Aminobenzhydrole

2-Aminobenzhydrol wurde nach P. RUGGLI und B. HEGEDUS³⁾ erhalten. Die in 5-Stellung substituierten 2-Aminobenzhydrole wurden durch Reduktion entsprechender 2-Aminobenzophenone, die nach L. W. STERNBERG und Mitarb.⁴⁾ erhalten wurden, mit Natriumborhydrid dargestellt. Inzwischen sind diese o-Aminobenzhydrole auch von anderen Seiten⁵⁾⁶⁾ durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid beschrieben worden.

Wir arbeiten wie folgt: 5-Chlor-2-aminobenzhydrol (C)

24 g 2 Amino-5-chlor-benzophenon werden in 150 ml Methanol suspendiert. Es werden 15 ml Wasser zugefügt. Nun werden portionsweise 3 g Natriumborhydrid eingetragen. Die gelbe Farbe der Suspension wird bräunlich. Die Temperatur steigt auf 40—50 °C, wobei vollständige Auflösung eintritt. Das Ganze wird zwei Stunden stehen gelassen. Daraufhin wird die braune Lösung 30 Minuten mit Entfärbungskohle erwärmt und heiß filtriert. Aus dem wasserhellen Filtrat scheiden sich nach Verdünnen mit 50 ml Wasser schöne, farblose derbe Kristalle ab. Ausbeute 23 g. Fp.: 106—108 °C. Analog wurden 5-Fluor-(Brom, Methyl und Nitro)-aminobenzhydrol, die bereits beschrieben sind, erhalten.

6-Phenyl-8-chlor-1,3,4,6-tetrahydro-2H-5,1-benzothiazocin-2-on (I)

23,5 g 5-Chlor-2-aminobenzhydrol werden in 40 ml konz. Salzsäure, die mit 60 ml verdünnt ist, eingetragen. Es entsteht eine Ölsuspension; daraufhin werden 10 ml β-Mercaptopropionsäure eingetragen. Unter gutem Rühren wird die Suspension auf dem Wasserbade erwärmt. Innerhalb der ersten 15 Minuten Erwärmung setzt eine schlagartige Kristallisation farbloser Kristalle ein. Der Kolbeninhalt stellt einen dicken Kristallbrei dar. Man erwärmt noch einige Minuten, verdünnt mit dem doppelten Volumen (etwa 100 ml) Wasser, läßt erkalten und saugt ab — farblose Kristalle — Ausbeute etwa 32 g. Fp.: 198—200 °C.

Das so erhaltene 6-Phenyl-8-chlor-1,3,4,6-tetrahydro-2H-5,1-benzothiazocin-2-on ist unlöslich in Wasser und Säuren, schwer löslich in heißen Alkoholen. Es läßt sich reinigen durch Auskochen mit Isopropanol.

C₁₆H₁₄ClNOS (303,6) ber.: C 63,15; H 4,60; Cl 11,64; N 4,60;
 gef.: C 63,24; H 4,57; Cl 11,81; N 4,72.

Analog wurden bei Verwendung verschiedener o-Aminobenzhydrole die in Tab. 1 angegebenen Verbindungen II—V erhalten.

³⁾ Helv. chim. Acta **24**, 763 (1941).

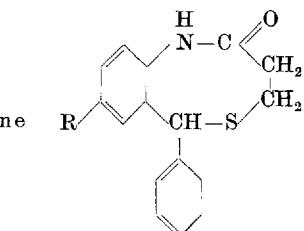
⁴⁾ J. org. Chem. **26**, 4480 (1961).

⁵⁾ USA-Pat. 31222554.

⁶⁾ E. TESTA u. L. FONTANELLA, Farmaco **20**, 324 (1965).

Tabelle 1

1,3,4,6-Tetrahydro-2H-5,1-benzothiazocin-2-one



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % ber.	Analyse in % gef.	Fp. °C
II	Br	C ₁₆ H ₁₄ BrNOS	348,2	4,01	4,20	206–208
III	F	C ₁₆ H ₁₄ FNOS	287,2	4,88	5,00	190–192
IV	CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ NOS	282,3	4,96	5,04	190–192
V	NO ₂	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	314,3	8,95	9,03	218–220

3-Methyl-5-phenyl-7-chlor-3,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2(1H)-on (VI)

23,5 g 5-Chlor-2-aminobenzhydrole wurden in ein Gemisch von 10 ml α -Mercapto-propionsäure in 50 ml konz. Salzsäure und 50 ml Wasser eingetragen. Die ölige Suspension wird intensiv gerührt. Nun wird auf dem Wasserbade unter Röhren eine Stunde erwärmt. Das Öl erstarrt langsam zu einer festen Masse, die nach dem Erkalten abgesaugt wird.

Rohausbeute 30 g.

Diese Masse wird nun mit 150 ml Methanol ausgekocht.

Der Rückstand gibt schneeweisse Kristalle von VI, die analysenrein sind. Fp.: 240 bis 242 °C u. Zers. Ausbeute 12 g.

C₁₆H₁₄ClNOS (303,6)

ber.: C 63,15; H 4,60; Cl 11,64; N 4,60;
gef.: C 63,07; H 4,63; Cl 11,77; N 4,68.

3-(5-Chlor-2-aminophenyl)-3-phenyl-2-thia-1-methyl-propan-1-carbonsäure (VII) (= 5-Chlor-2-amino-diphenylmethyl-thio-propionsäure)

Die methanolische Mutterlauge von VI wird mit 50 ml Wasser versetzt; es fällt zuerst ein Öl aus, welches langsam kristallisiert. Nach wiederholtem Lösen in Methanol und vorsichtigem Fällen mit Wasser farblose Nadeln. Fp.: 108/110 °C, Ausbeute 6 g.

C₁₆H₁₄ClNO₂S (321,7)

ber.: C 59,62; H 4,96; Cl 11,02;
gef.: C 59,49; H 5,01; Cl 11,31.

VII ist löslich in Alkalien und auch starken Säuren, durch Neutralisieren der sauren Lösungen mit Ammoniak fällt VII aus, löslich in Alkoholen, unlöslich in Wasser, schwer in Benzol. Durch 5 Stunden langes Kochen in Toluol unter Abdestillation des Wassers geht es in VI über.

**3-(2'-Amino-5'-chlorphenyl)-3-phenyl-2-thia-propan-1-carbonsäure (VIII)
[= (2'-Amino-5'-chlor-phenyl)-phenyl-methyl-thioglykolsäure]**

23 g 2-Amino-5-chlor-benzhydrol werden in 200 ml verdünnter Salzsäure (100 ml konz. Salzsäure und 100 ml Wasser) eingetragen. Sodann werden 14 ml 80proz. Thioglykolsäure zugefügt. Nun wird die erhaltene Suspension auf dem Wasserbade erhitzt, wobei sich eine

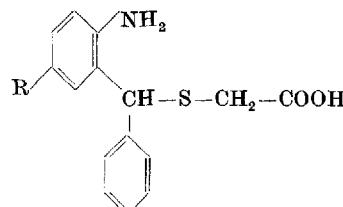
fast farblose Emulsion bildet, während sich auf dem Boden ein bräunliches Öl abscheidet. Nach 15 Minuten langem Erwärmen erstarrt das Ganze zu einer Kristallisation. Man erwärmt noch weitere 10—30 Minuten, läßt erkalten, verdünnt das Ganze mit dem zweifachen Volumen Wasser, saugt ab und wäscht mit Wasser gut nach. Ausbeute 33 g; läßt sich aus Methanol in farblosen Kristallen umkristallisieren, jedoch tritt schon bei längerem Kochen in Methanol Ringschluß zu XIII ein.

Fp.: 146/148 °C, wird aber von 160 °C ab langsam fest (Ringbildung zu XIII).

$C_{15}H_{14}ClNO_2S$ (291,6) ber.: C 61,67; H 4,79; Cl 12,15; N 4,79;
gef.: C 61,62; H 4,67; Cl 12,27; N 4,90.

Bei Verwendung verschiedener Benzhydrole werden analog die in Tab. 2 angegebenen Diphenylmethylthioglykolsäuren erhalten (IX—XII). Die Schmelzpunkte sind jedoch nicht scharf genug, da bei Erhitzen bei 100 °C nach kurzer Schmelze ein Ringschluß zu den hochschmelzenden Benzothiazepinonen eintritt.

Tabelle 2
Diphenylmethyl-thioglykolsäuren



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Fp. °C
				ber.	gef.	
IX	Br	$C_{15}H_{14}BrNO_2S$	352,3	3,98	4,01	130—132
X	F	$C_{15}H_{14}FNO_2S$	291,2	4,53	4,50	144—146
XI	CH_3	$C_{16}H_{16}NO_2S$	282,2	4,67	4,71	118—120
XII	NO_2	$C_{15}H_{14}N_2O_4S$	318,2	8,80	8,87	156—158
XIIa	H	$C_{15}H_{15}NO_2S$	273,1	5,12	5,24	122—124

7-Chlor-5-phenyl-3,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2-(1H)-on (XIII)

a) 30 g von VIII werden in 150 ml wasserfreiem Xylol 6—8 Stunden unter Abdestillation des abgespaltenen Wassers erhitzt. Es geht in der ersten Stunde alles in Lösung. Nach Beendigung der Kochzeit wird erkalten gelassen, wobei XIII in farblosen Kristallen ausfällt. Es wird mit Äther verdünnt und abgesaugt. Durch Auskochen mit Methanol werden farblose, rein weiße Kristalle erhalten (Nadeln), aus Methanol. Fp.: 216/218 °C, Ausbeute 25 g sehr schwer löslich in heißem Alkohol, unlöslich in Benzol, löslich in Alkalien, Säuren fällen XIII aus alkalischen Lösungen aus.

$C_{15}H_{12}ClNOS$ (273,6) ber.: C 65,69; H 4,34; Cl 12,92; N 5,11;
gef.: C 65,62; H 4,41; Cl 13,15; N 5,24.

b) 7,6 g 2-Amino-5-chlor-benzhydrol werden in Toluol suspendiert. Dazu werden 3,2 g Thioglykolsäure 98—100proz. zugefügt, daraufhin werden 4 ml Phosphoroxychlorid (oder gleiche Menge Phosphortrichlorid) eingetragen, wobei sich alles löst. Nun wird unter Rückfluß erhitzt. Unter Chlorwasserstoffentwicklung geht die braune Farbe des Reaktionsgutes in eine hellere gelbe über. Nach einer Stunde Kochzeit ist die Chlorwasserstoffentwicklung

weitestgehend abgefaut, man stellt die Heizung ab und dekantiert die praktisch farblose Toluollösung von einem rotbraunen Harze ab. Aus der dekantierten Toluollösung scheidet sich beim Erkalten 7-Chlor-5-phenyl-3,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2(1H)-on in schönen farblosen Nadeln ab, Fp: 216/218 °C. Ausbeute 9 g.



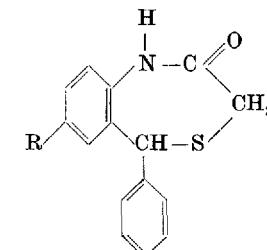
ber.: C 65,69; H 4,34; Cl 12,92; N 5,11;

gef.: C 65,74; H 4,31; Cl 12,98; N 5,33.

Wird der Ansatz unter b) ohne POCl_3 10 Stunden gekocht, so entsteht ebenso XIII. Analog wurden die in Tab. 3 aufgeführten Dihydrobenzothiazepinone (XIV—XVIII) erhalten:

Tabelle 3

Dihydrobenzothiazepinone



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % ber.	Analyse in % gef.	Fp. °C
XIV	Br	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNOS}$	343,3	4,08	4,13	228—230
XV	F	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FNOS}$	273,2	5,12	5,08	218—220
XVI	CH_3	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NOS}$	264,2	5,30	5,41	208—210
XVII	NO_2	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	300,2	8,97	9,11	228—230
XVIII	H	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOS}$	255,1	5,49	5,60	204—206

5-Phenyl-7-chlor-1-(β -dimethylaminoäthyl)-3,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2(1H)-on (XIX)

29 g 7-Chlor-5-phenyl-3,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2(1H)-on (XIII) werden in etwa 100 ml wasserfreiem Toluol suspendiert. Hierzu werden 4 g Natriumamid gepulvert portionsweise zugefügt. Unter Steigerung der Temperatur auf 30—40 °C und Ammoniakentwicklung entsteht eine fast wasserklare Lösung. Nachdem noch weitere 20 Minuten geführt und auf Zimmertemperatur abgekühlt wurde, werden 11 g (geringer Überschuss) β -Dimethylaminoäthylchlorid innerhalb von fünf Minuten unter Röhren eintropfen gelassen. Es tritt eine Steigerung der Temperatur um 6—10 °C ein. Nun wird auf dem Wasserbad vier Stunden unter Röhren erhitzt, wobei durch Ausfall von Kochsalz sich eine Suspension bildet. Nach Beendigung der Kochzeit wird Toluol im Vakuum eingedampft. Der Rückstand erstarrt zu einer kristallinen Masse. Diese wird mit Wasser angerührt und abgesaugt.

Ausbeute etwa 33 g an 5-Phenyl-7-chlor-1-(β -dimethylaminoäthyl)-3,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2(1H)-on, welches aus einem Liter heißem Methanol umkristallisiert wird, farblose, schöne derbe Kristalle; Fp.: 154/156 °C, Ausbeute 32 g.

Es ist in Wasser unlöslich, schwer löslich in Alkoholen, wie Methanol und Äthanol, besser löslich in Toluol und Benzol.



ber.: C 63,61; H 5,83; Cl 9,87; N 7,77;

gef.: C 63,68; H 5,90; Cl 10,00; N 7,82.

Das Hydrochlorid wird erhalten durch Lösen der freien Base in der berechneten Menge konzentrierter Salzsäure und Zusatz von Alkohol; oder Lösen in alkoholischer Salzsäure und Zusatz von Äther; farblose Nadeln. Fp.: 202/204 °C. Gut löslich in Wasser. Methojodid: 3,6 g der obigen freien Base werden in 40 ml warmem Aceton gelöst. In der Kälte werden 3 ml Methyljodid (Überschuß) zugefügt und 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt.

Das Methojodid fällt als farbloses sandiges Kristallmehl aus. Fp.: 255/257 °C. Ausbeute 25 g.

5-Phenyl-7-chlor-1-(β -diäthylaminoäthyl)-3,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2-(1H)-on (XX)

29 g 5-Phenyl-7-chlor-3,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2(1H)-on (XIII) werden in etwa 100 ml Toluol suspendiert. Man fügt portionsweise 4 g Natriumamid hinzu, so daß unter Erwärmung auf 35—40 °C eine klare Lösung eintritt. In diese Lösung werden unter Rühren innerhalb von fünf Minuten 15 g β -Diäthylaminoäthylchlorid hinzugefügt. Es tritt Erwärmung und Steigerung der Temperatur um 15—20 °C ein. Gleichzeitig wird die klare Lösung durch Ausscheidung von Kochsalz trübe. Man röhrt noch eine Stunde und überläßt das Reaktionsgut über Nacht (oder vier bis sechs Stunden) sich selbst. Sodann wird filtriert und das klare Filtrat eindunsten gelassen oder Toluol im Vakuum eingedampft. 5-Phenyl-7-chlor-1-(β -diäthylaminoäthyl)-3,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2(1H)-on kristallisiert in schönen großen farblosen Kristallen aus. Fp.: 105—107 °C. Durch Lösen in Methanol und Zusatz von Wasser wird es gereinigt. Fp.: 108/110 °C; Ausbeute 33,5 g.

$C_{21}H_{25}ClN_2OS$ (388,7) ber.: C 64,78; H 6,42; Cl 9,12; N 7,19;
gef.: C 64,85; H 6,38; Cl 9,32; N 7,27.

Methojodid: Durch Lösen der ber. Menge von XX in Aceton, Zusatz eines kleinen Überschusses von Methyljodid und Erwärmen unter Rückfluß; es fallen farblose Kristalle aus. Fp.: 236—238 °C, Ausbeute 95%.

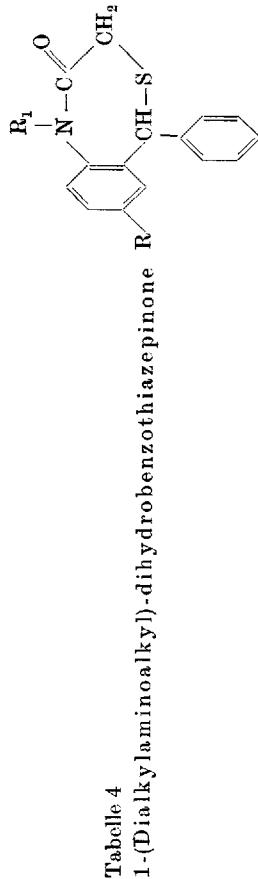
Unter Verwendung verschiedener Dialkylaminoalkylhalogeniden werden die in Tab. 4 erhaltenen Verbindungen erhalten. Die freien Basen sind überwiegend kristallin, bilden mit Mineralsäuren und organischen Säuren Salze, die in Wasser löslich sind, mit Alkylhalogeniden geben sie quaternäre Salze.

Präparativ ist es bemerkenswert, daß Dialkylaminoalkylhalogenide mit Methylgruppen, wie β -Dimethylaminoäthylchlorid für eine erfolgreiche Umsetzung erhitzt werden müssen, dagegen verläuft die Umsetzung mit höheren Alkylgruppen von Äthyl aufwärts ohne Erwärmen, am besten bei gewöhnlicher Temperatur, wobei die Umsetzungswärme für die Umsetzung ausreichend ist. Wird z. B. bei Verwendung von β -Diäthylaminoäthylchlorid oder β -Piperidinoäthylchlorid zusätzlich erwärmt, so bilden sich als Nebenprodukte, die nicht weiter untersucht worden sind, schwer kristallisierende Öle, welche die Isolierung der Dialkylaminocalkyldihydrobenzothiazepinone (XXI—XXXVIII) behindern.

7-Chlor-5-phenyl-3,5-dihydro-4,1-benzo-thiazepin-2(1H)-on-4-oxyd (XXXIX)

30 g XIII werden in ein Gemisch von 150 ml Eisessig und 15 ml Wasserstoffperoxyd 30proz. in Wasser unter Rühren eingetragen. Es wird 24 Stunden gerührt, wobei die Flüssigkeit weinrot wird. Sodann wird mit 300 ml Wasser verdünnt. Es fällt ein dicker, farbloser Kristallbrei aus, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Ausbeute 30,5 g. Fp.: 236/238 °C, blutrote Schmelze. Für Analyse werden 2 g aus 200 ml heißem, 80proz. Methanol umkristallisiert. Fp.: 236/238 °C, sehr schwer löslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, gut löslich in Alkalien.

$C_{15}H_{12}ClNO_2S$ (289,6) ber.: C 62,06; H 4,13; Cl 12,24; N 4,12;
gef.: C 62,13; H 4,08; Cl 12,40; N 5,00.



Nr.	R	R ₁	Summerformel	Mol.-Gew.	Analyse in % ber. N	gef. N	Fp. °C
XXI	Cl	—CH ₂ CH ₂ —N(CH ₃) ₂ C ₂ H ₈	C ₂₀ H ₂₃ CIN ₂ OS	344,7	8,13	8,20	a) 148—150 b) 215—217 c) 236—238
XXXII	F	—CH ₂ —CH ₂ —N(CH ₃) ₂ CH ₃	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ OS	344,2	8,23	8,23	a) 158—160 b) 194—196 c) 244—246
XXXIII	Br	—CH ₂ —CH ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂ C ₂ H ₆	C ₂₁ H ₂₅ BrN ₂ OS	433,2	6,46	6,53	a) 120—122
XXXIV	Cl	—(CH ₂) ₃ —N(CH ₃) ₂ C ₂ H ₆	C ₂₀ H ₂₃ CIN ₂ OS · HCl	381,2	7,34	7,53	a) 0 I b) 230—232 c) 224—226
XXXV	Cl	CH ₃ —CH—CH ₂ —N(CH ₃) ₂ CH ₃	C ₂₀ H ₂₃ CIN ₂ OS	344,7	8,12	8,05	a) 136—138 b) 235—237
XXXVI	Cl	—(CH ₂) ₃ —N(C ₂ H ₅) ₂ C ₂ H ₆	C ₂₂ H ₂₇ CIN ₂ OS	402,8	6,96	7,00	a) 84—86

Tabelle 4 (Fortsetzung)

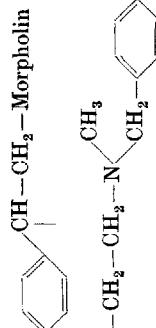
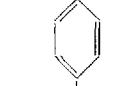
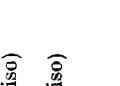
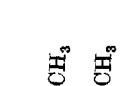
Nr.	R	R_1	Summenformel	Mol-Gew.	Analyse in %	gef. N	Fp. °C
XXXVII	Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{-Piperidin}$	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{OS}$	400,8	6,98	7,11	a) 58—60 b) 156—158 c) 236—238
XXXVIII	Cl	$-(\text{CH}_2)_3\text{-Piperidin}$	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{OS}$	402,8	6,94	7,00	a) 83—85 b) 204—206 c) 218—220
XXXIX	Cl	$-(\text{CH}_2)_2\text{-Morpholin}$	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{OS}$	402,8	6,94	7,22	a) 146—148
XXX	Cl		$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$	479,9	5,95	6,03	a) 46—48
XXXI	Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{OS}$	424,8	6,44	6,51	a) 136—138
XXXII	Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7\text{(iso)})-$ 	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{OS}$	404,8	6,91	7,13	a) 66—68 b) 186—188 228—230
XXXIII	Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)-\text{CH}_2-$ 	$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{OS}$	436,9	6,40	6,48	a) 52—54 b) 228—230
XXXIV	Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2-$ 	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{OS}$	368,7	7,79	7,85	a) 123—125 b) 218—220
XXXV	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2-$ 	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$	326,2	8,58	8,50	a) 124—126

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Nr.	R	R_1	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % ber. N	Analyse in % gef. N	Fp. °C
XXXVI	NO_2	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$	399,2	10,50	10,57	a) 122–124 b) Hydrochlorid c) Methojodid
XXXVII	NO_2	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7(\text{iso}))_2$	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$	427,3	9,83	9,94	a) 76–78
XXXVIII	F	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7(\text{iso}))_2$	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{OS}$	400,1	6,98	7,12	a) 68–70

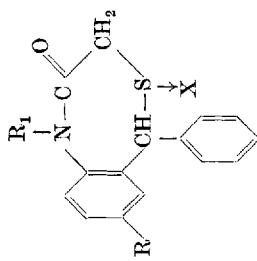


Tabelle 5
Oxyde der Dihydrobenzothiazepinone

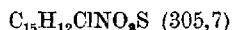
Nr.	R	R ₁	X	Summenformel	Mol-Gew.	Analyse in % ber. gef.	Fp. °C
XLIII	F	H	O	C ₁₅ H ₁₂ FNNO ₂ S	289,2	4,84	5,00 248—250
XLIV	F	H	O ₂	C ₁₅ H ₁₂ FNNO ₃ S	305,2	4,59	4,61 254—256
XLV	NO ₂	H	O	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	318,2	8,80	8,93 258—260
XLVI	NO ₂	H	O ₂	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	334,3	3,88	8,30 270—272
XLVII	Cl	-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	O	C ₂₁ H ₂₆ CIN ₂ O ₂ S	404,7	6,91	7,05 136—138
XLVIII	Cl	-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	O ₂	C ₂₁ H ₂₆ CIN ₂ O ₃ S	420,8	6,65	6,63 142—144
XI	Cl	-CH-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	O	C ₂₀ H ₂₃ CIN ₂ O ₂ S	360,7	7,75	7,83 166—168
L	Cl	-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₃ H ₇ (iso)) ₂	O	C ₂₃ H ₂₆ CIN ₂ O ₂ S	420,8	6,65	6,58 140—142
LI	Cl	-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₃ H ₇ (iso)) ₂	O ₂	C ₂₃ H ₂₃ CIN ₂ O ₃ S	436,9	6,40	6,51 164—166

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Nr.	R	R ₁	X	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in % gef.	Fp. °C
LII	Cl	-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₄ H ₉ (n)) ₂	O	C ₂₅ H ₃₃ CIN ₂ OS	443,0	6,38	140-142
LIII	Cl	-CH ₂ -CH-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	O	C ₂₁ H ₂₅ CIN ₂ O ₂ S	374,7	7,48	180-182
LIV	Cl	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	O	C ₂₃ H ₂₇ CIN ₂ O ₂ S	418,8	6,69	140-142
LV	Cl	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	O ₂	C ₂₃ H ₂₇ CIN ₂ O ₃ S	438,9	6,23	156-158
LVII	Cl	-(CH ₂) ₂ -Piperidin	O	C ₂₂ H ₂₅ CIN ₂ O ₂ S	416,8	6,71	138-140
LVIII	Cl	-(CH ₂) ₂ -Piperidin	O ₂	C ₂₂ H ₂₅ CIN ₂ O ₃ S	436,9	6,40	144-146
LIX	Cl	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ -C ₂ H ₅	O	C ₂₀ H ₂₃ CIN ₂ O ₂ S	360,7	7,75	170-172
		-CH ₂ -CH-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ -C ₂ H ₅	O ₂	C ₂₁ H ₂₅ CIN ₂ O ₃ S	390,7	7,18	186-188

7-Chlor-5-phenyl-3,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2 (1H)-on-4,4-dioxyd (XL)

30 g XIII wurden in ein Gemisch von 500 ml Eisessig und 35 ml Wasserstoffperoxyd 30proz. eingetragen. Es wurde auf dem Wasserbade zwei Stunden unter Rühren auf 35 bis 40°C erwärmt. Bei Erwärmen über 50% tritt eine stürmische Zersetzung unter Steigerung der Temperatur auf 100°C ein, das gleiche tritt ein, wenn zu wenig Eisessig als Verdünnungsmittel verwendet wird. Die klare, etwas weinrot gefärbte Lösung wird in 2 Liter Wasser gegossen. Es fallen farblose Kristalle aus. Fp.: 256/258°C, Ausbeute 32 g; unlöslich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, löslich in Alkalien. Für die Analyse wurden 2 g mit Isopropanol ausgekocht.



(305,7) ber.: C 58,82; H 3,93; Cl 11,63; N 4,59;
gef.: C 58,75; H 4,01; Cl 11,75; N 4,63.

7-Chlor-5-phenyl-1-(β-dimethylaminoäthyl)-3,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2 (1H)-on-4-oxyd (XLI)

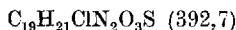
3,6 g XIX werden in ein Gemisch von 20 ml Eisessig und 3 ml einer 30proz. wäßrigen Wasserstoffperoxydlösung eingetragen. Innerhalb von 10 Minuten löst sich alles auf. Die Lösung wird 24 Stunden sich selbst überlassen, sodann in 100 ml Wasser eingegossen. Es entsteht eine klare Lösung, die mit wäßrigem 25proz. Ammoniak neutralisiert wird, wobei ein intensiv weißer flockiger Niederschlag ausfällt, der nach einigen Stunden stehen sich in kristalline farblose Nadeln umwandelt. Er wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Roh-Ausbeute 3 g. Fp.: 174—176°C, aus Methanol umkristallisiert. 2,5 g farblose Prismen. Fp.: 178/180°C.



(376,7) ber.: C 60,48; H 5,57; N 7,43;
gef.: C 60,51; H 5,44; N 7,48.

7-Chlor-5-phenyl-1-(n-dimethylaminoäthyl)-3,5-dihydro-4,1-benzothiazepin-2 (1H)-on-4,4-dioxyd (XLII)

3,6 g XIX werden in ein Gemisch von 50 ml Eisessig und 6 ml 30proz. wäßrigem Wasserstoffperoxyd eingetragen, sodann wird nach Lösungseintritt zwei Stunden auf dem Wasserbade auf 30—35°C erhitzt. Es tritt eine blutrote Farbe ein. Man lässt noch zwei bis drei Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen, gießt in Wasser und arbeitet wie bei XLI auf; farblose Kristalle, Fp.: 180/182°C, Ausbeute 3 g.



(392,7) ber.: C 58,01; H 5,34; Cl 9,04; N 7,12;
gef.: C 57,97; H 5,31; Cl 9,21; N 7,18.

Analog wie XXXIX bis XLII werden die Oxyde der in Tab. 5 aufgeführten Dihydrobenzothiazepinone erhalten.

Berlin-Zehlendorf, Privatlabor, Jänickestr. 13.

Bei der Redaktion eingegangen am 27. Februar 1967.