

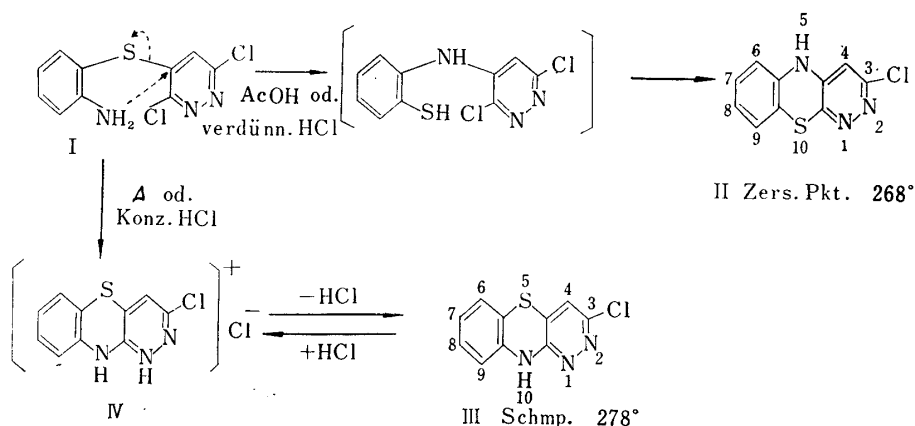
**10H-Benz[b]pyridazino[3,4-e][1,4]thiazin und
5H-Benz[b]pyridazino[4,3-e][1,4]thiazin**

Über Synthesen von Monoazaphenothiazinen¹⁾ oder Diazaphenothiazinen,²⁾ die durch den Ersatz eines oder zweier Benzolkerne im Phenothiazin durch Pyridin aufgebaut sind, gibt es viele Angaben in der Literatur, und einige aus verschiedenen von Monoazaphenothiazin abgeleiteten Verbindungen sind bereits als Antihistaminikum, Sedativum oder Antitussivum in die Therapie eingeführt worden.

Über die Diazaphenothiazine,^{*1} die durch den Ersatz eines Benzolkerns des Phenothiazins durch einen Pyridazinkern aufgebaut sind, findet man aber in der Literatur eine einfache Beschreibung von Druey.³⁾

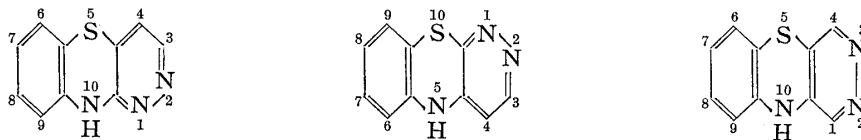
Um neue Arzneimittel zu entwickeln, haben wir zahlreiche N-substituierte Diazaphenothiazinderivate synthetisiert, deren pharmakologischen Wirkungen gegenwärtig in Untersuchung sind. Im Versuchen über die Synthesen ihrer Mutterkerne, 3-Chlor-10H-benz[b]pyridazino[3,4-e][1,4]thiazin und 3-Chlor-5H-benz[b]pyridazino[4,3-e][1,4]thiazin gewannen wir neue interessante Erkenntnisse, worüber diesmal berichtet werden soll.

4-(2-Aminophenylthio)-3,6-dichlorpyridazin (I) ($C_{10}H_7N_3Cl_2S$ —Ber.: C, 44.12; H, 2.57; N, 15.44. Gef.: C, 44.17; H, 2.71; N, 15.71) wurde durch die Einwirkung von 3,4,6-Trichlorpyridazin auf *o*-Aminothiophenol in methanolischer Kalilösung hergestellt. Erhitzt man I in verdünn. Salzsäure oder Eisessig, so färbte sich die Reaktionslösung nach einem Weilchen orangegelb und dann schieden sich orangegelbe Kristalle (II) in



Schema I.

*1 Es gibt drei isomere Körper: 10H-Benz[b]pyridazino[3,4-e][1,4]thiazin (A), 5H-Benz[b]pyridazino[4,3-e][1,4]thiazine (B) und 10H-Benz[b]pyridazino[4,5-e][1,4]thiazin (C).



1a) V. A. Petrow, E. L. Rewald: J. Chem. Soc., **1945**, 591. b) H. L. Yale: J. Am. Chem. Soc., **80**, 1651 (1958). c) A. R. Gennaro: J. Org. Chem., **24**, 1156 (1959). d) Y. Maki: Yakugaku Zasshi, **77**, 485 (1957). e) A. J. Saggiomo, *et al.*: J. Org. Chem., **23**, 1906 (1958). f) T. Takahashi, E. Yoshii: Dieses Bulletin., **2**, 382 (1954). g) S. Guldemann, *et al.*: Helv. Chim. Acta, **42**, 2541 (1959). h) W. A. Schuler, H. Klebe: Ann., **653**, 172 (1962).

2a) Y. Maki: Yakugaku Zasshi, **77**, 485 (1957). b) T. Takahashi, Y. Maki: Dieses Bulletin., **6**, 369 (1958). c) E. Kopp, M. Strell: Arch. Pharm., **295**, 99 (1962). d) *Idem*: *Ibid.*, **295**, 561 (1962).

3) J. Druey: Angew. Chem., **70**, 5 (1958).

guter Ausbeute ab. Aus den Analysenwerten, dem Molekulargewicht sowie dem Infrarot-Spektrum von II ergab sich, daß es sich um das durch Umlagerung und Ringschluß entstandene 3-Chlor-5*H*-benz[*b*]pyridazino[4,3-*e*][1,4]thiazin (II) ($C_{10}H_6N_3ClS$ —Ber. : C, 50.96; H, 2.55; N, 17.83. Gef. : C, 51.40; H, 2.60; N, 17.81) handelt. Beim Behandeln von I mit methanolischer Kalilösung ist II unzugänglich. Dieser Befund unterscheidet sich von der durch Alkali angeregten Smiles'schen Umlagerung.

Bei der Bildung von II war eine kleine Menge der gelben Nadeln vom Schmp. 278° (III) als Nebenprodukt entstanden. Laut der Analyse und des Infrarot-Spektrums handelt es sich um das durch direkten Ringschluß entstandene 3-Chlor-10*H*-benz[*b*]pyridazino[3,4-*e*][1,4]thiazin (III) ($C_{10}H_6N_3ClS$ —Ber. : C, 50.96; H, 2.55; N, 17.83. Gef. : C, 51.23; H, 2.84; N, 17.99). Beim Behandeln von I mit konz. Salzsäure erhielten wir gar nicht das Umlagerungsprodukt (II), sondern III auswählend in ziemlich guter Ausbeute.

Erwärmt man I lösungslos auf 140~150°, so reagiert es plötzlich und färbt sich hierbei orangerot. Dieser orangerote Körper (IV) zeigt keinen klaren Schmelzpunkt und schwärzt sich bei ca. 250~260° wegen der Zersetzung. Es wurde aus Infrarot-Spektren bemerkt, daß IV durch leichte Entsalzsäuerung mit Wasser oder Alkohol III ergibt und III beim Versetzen mit konz. Salzsäure IV wiedererzeugt, so daß IV 3-Chlor-10*H*-benz[*b*]pyridazino[3,4-*e*][1,4]thiazin-Chlorhydrat ist. Also muß IV auch in der obenerwähnten Reaktion von I mit konz. Salzsäure ein Zwischenkörper sein.

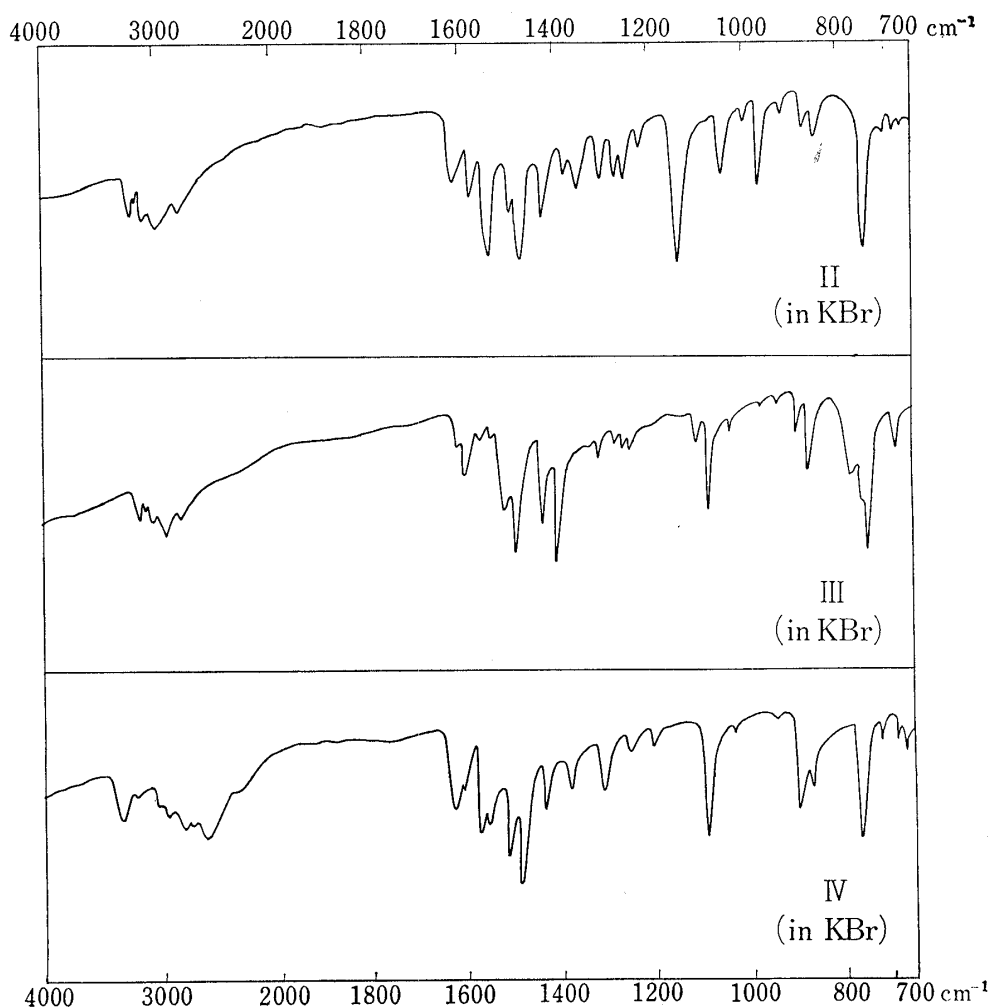


Fig. 1.

Fig. 1 stellt die Infrarot Spektren von II, III und IV dar. Die dem Pyridazinring zu verdankenden Absorptionsbanden im Infrarot Spektrum des II sind den Spektren von 3-Substituierten-4-amino-6-chlorpyridazinen sehr ähnlich und dagegen unterscheidet sich das Spektrum des III beträchtlich von den letzteren. Daraus kann man mit grosser Wahrscheinlichkeit schliessen, daß II und III die vorerwähnten Strukturen besitzen.

Nächst ließ sich 3-Methoxy-5*H*-benz[*b*]pyridazino[4,3-*e*][1,4]thiazin (Schmp. $>290^\circ$, $C_{11}H_9N_3OS$ —Ber.: C, 57.14; H, 3.92; N, 18.18. Gef.: C, 57.47; H, 3.61; N, 18.22) dadurch erhalten, daß man Natriummethylat auf II unter Druck einwirken ließ. Auch 3-Dimethylamino-5*H*-benz[*b*]pyridazino[4,3-*e*][1,4]thiazin (Schmp. 275° , $C_{12}H_{12}N_4S$ —Ber.: C, 59.01; H, 4.95; N, 22.94. Gef.: C, 59.24; H, 4.92; N, 22.93) wurde aus II und methanolischem Dimethylamin hergestellt. Es war aber nicht gelungen, 5*H*-Benz[*b*]pyridazino[4,3-*e*][1,4]thiazin zu gewinnen, während wir die Dechlorierung mittels katalytischer Hydrierung unter verschiedenen Bedingungen versuchten.

Analogerweise wie bei II lieferte III durch Methoxylieren 3-Methoxy-10*H*-benz[*b*]pyridazino[3,4-*e*][1,4]thiazin (Schmp. 235° , $C_{11}H_9N_3OS$ —Ber.: C, 57.14; H, 3.92; N, 18.18. Gef.: C, 57.37; H, 3.58; N, 18.20) und ferner bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Kohle ergab IV 10*H*-Benz[*b*]pyridazino[3,4-*e*][1,4]thiazin (Schmp. 263° , $C_{10}H_7N_3S$ —Ber.: C, 59.70; H, 3.51; N, 20.89. Gef.: C, 60.03; H, 3.71; N, 21.01).

Forschungslaboratorium,
Chugai Pharmaz. A.G.
Toshimaku, Tokio

Fumio Yoneda (米田文郎)
Takayuki Ohtaka (大高孝之)
Yoshihiro Nitta (新田義博)

Eingegangen am 5. April, 1963

UDC 547.92.02 : 543.422.25[539.143.43]

Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Evidence for Distorted Conformations of the C-Rings in 8 β ,11 β - and 11 β ,13 β -Bridged Steroids^{*1}

Nuclear magnetic resonance (NMR) studies on conformations of the A-rings in some steroids have been made by several workers, who examined signal peaks of the protons attached to substituent-bearing carbon atoms.¹⁻³⁾ Recently Nagata, *et al.* have succeeded in synthesizing 8 β ,11 β -⁴⁾ and 11 β ,13 β -⁵⁾bridged steroids, the C-rings of which can be expected to be distorted owing to formation of the oxabicyclo[3,2,1]octane ring system. In this communication, NMR spectroscopic evidence for the distorted conformations of the C-rings is described.

Table I lists NMR data for C_{11} -, C_{18} - and C_{19} -protons of the steroids examined, and Fig. 1 shows examples of signal peaks of equatorial protons attached to oxygen-bearing

^{*1} NMR studies on steroids. Part 1.

1) K. L. Williamson, W. S. Johnson: J. Am. Chem. Soc., **83**, 4623 (1961).

2) B. B. Dewhurst, J. S. E. Holker, A. Lablache-Combier, J. Levisalles: Chem. & Ind. (London), **1961**, 1667.

3) R. J. Abraham, J. S. E. Holker: J. Chem. Soc., **1963**, 806.

4) W. Nagata, T. Tomita, H. Itazaki: to be published (presented in part at 2nd International Symposium on the Chemistry of Natural Product, Prague, August, 1962).

5) W. Nagata, M. Narisada, T. Sugawara: Tetrahedron Letters, **1963**, in press.