

TANULMÁNYOK A SPASMOLYTIKUS HATÁSÚ ARYL-BENZO-
- [e] -1:3-THIAZINSZÁRMAZÉKOK KÖRÉBEN

Doktori értekezés

Irta

és a Szegedi Tudományegyetem Matematikai és Természet-
tudományi Karához benyújtotta

S z a b ó J á n o s

Szeged, 1958.

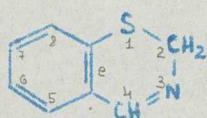


B 540

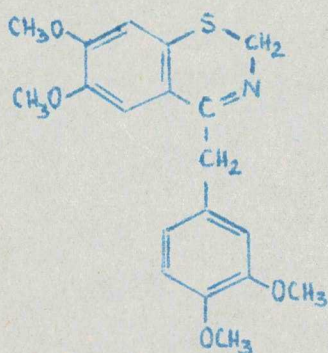


ELMÉLETI RÉSZ

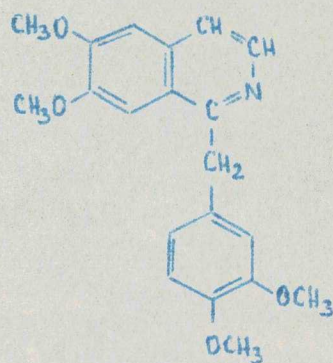
A benzo-[e]-1:3-thiazinnak [I a] és származékainak előállítása munkám megkezdésekor - a rendelkezésemre álló irodalmi adatok alapján - megoldatlan feladat volt. Céлом volt e heterocyklust tartalmazó származékok [I b] előállítása. A probléma szerveskémi jelentőségén kívül farmakológiai szempontból is érdekes. Várható volt, hogy a benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékok [I b] a papaverinnel [II] azonos gyógyszerhatást mutatnak majd. Ezért tervbevettem annak tanulmányozását, hogy a papaverin 4-es helyzetű methincsoportjának kénatommal való helyettesítése a vegyület farmakológiai tulajdonságait hogyan befolyásolja.



I a



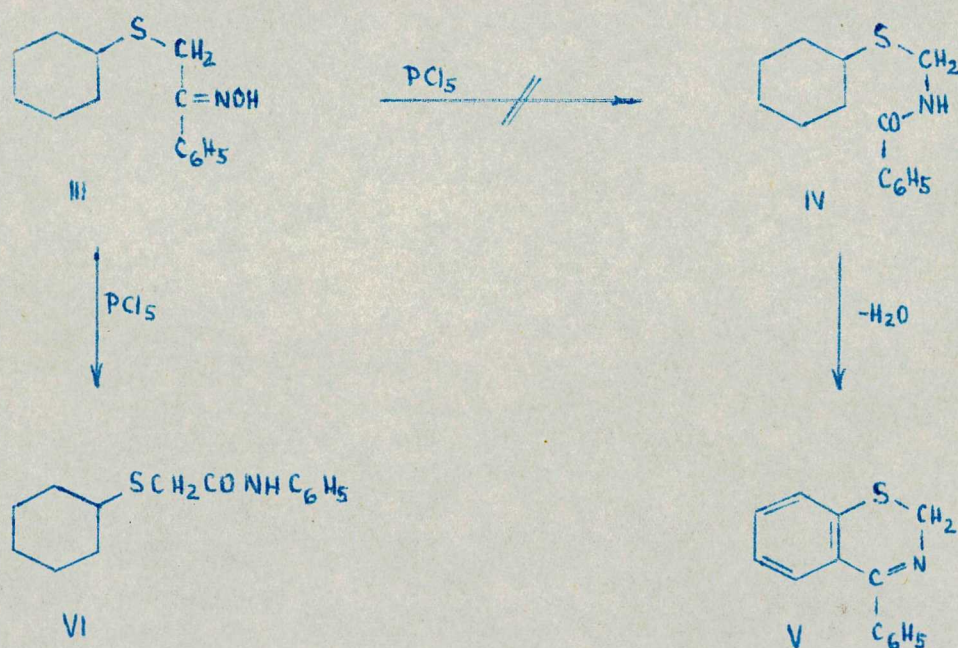
I b



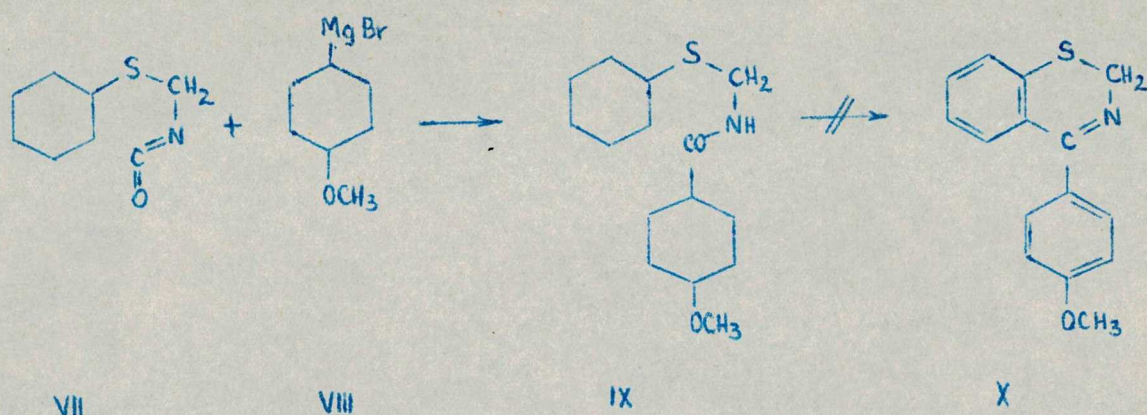
II

A benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékok [V] felépítését először V i n k l e r [1] kísérelte meg. A kiindulá-

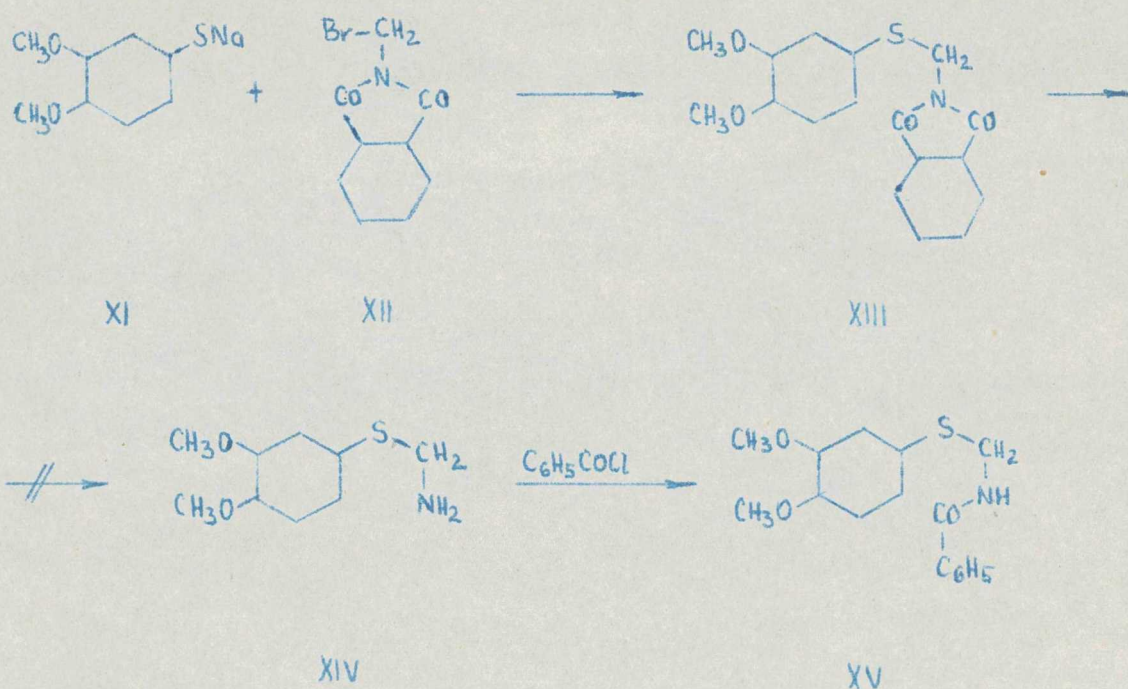
si anyagul szolgáló N-/phenyl-merkaptó-methyl/-benzamidot [IV] az /anti-phenyl/-phenyl-thio-methyl-ketoxim [III] Beckmann-féle átrendeződésével kívánta elkészíteni, majd vizelvonással benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékká [V] gyűrűzárni. A Beckmann-féle átrendeződés azonban nem a várt savamidthioaethert [IV] adta, hanem S-phenyl-thio-glycolsavanilidhez [VI] vezetett:



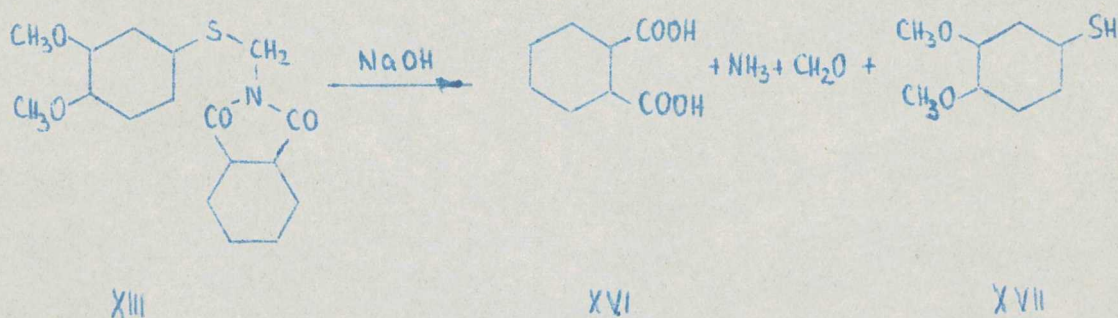
Vinkler és Klivényi [2] N-/phenyl-thio-methyl/-ánizssavamidot [IX] készített phenyl-thio-methyl-isocyanat [VII] és p-anisyl-magnéziumbromid [VIII] reagáltatásával azért, hogy benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékká [X] gyűrűzárja. Azonban a IX-vegyületet nem tudták benzthiazinbázissá [X] átalakítani:



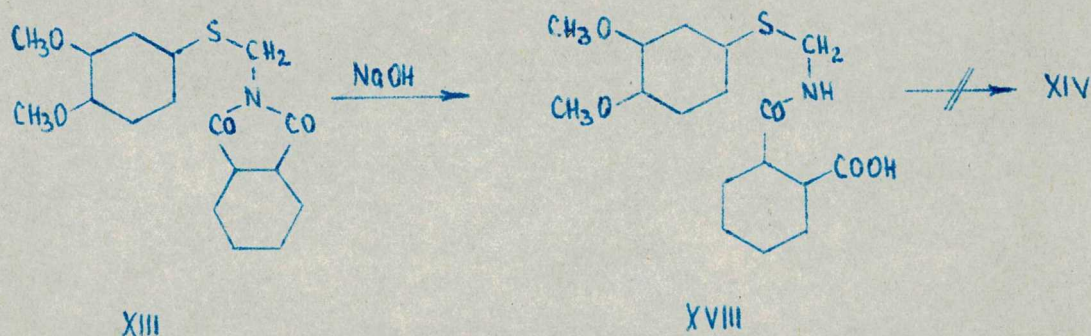
E szerzők gyűrűzárási kísérletük sikertelenségének okát abban látták, hogy a IX-savamidthioaether nem tartalmaz a gyűrűzáráshoz szükséges eléggé lazított ortho-állású hydrogenatomot. Ezért egy alkalmasabbnak látszó kiindulási anyag, az N-/3,4-dimethoxyphenyl-/merkapto-methyl-/benzamid [XV] előállítására törekedtem más úton. V i n k l e r és K l i v é n y i fentebb ismertetett módszere e vegyület előállítására nem volt alkalmas [6]. Ezért N-/brommethyl-/phthalimid [XII] [3] és 3,4-dimethoxythiophenol-nátrium [XI] reagáltatásával N-/3,4-dimethoxy-phenyl-/merkapto-methyl-/phthalimidet [XIII] [4] készítettem. Ezután 3,4-dimethoxyphenyl-thio-methylaminná [XIV] való hydrolysisét kíséreltem meg, mivel azt reméltem, hogy a XIV-vegyület benzoylchloriddal való benzoylezésével a kívánt XV-vegyületet adja majd.



Az N-/3,4-dimethoxyphenyl-merkaptó-methyl/-phthalimidet [XIII] azonban sem savas, sem lugos hydrolysis-sel nem sikerült 3,4-dimethoxyphenyl-thio-methylaminná [XIV] alakítani. E vegyület hydrolysis-sel - az N-/alkyl-merkaptó-methyl/-phthalimid-azármazékokkal analóg módon [5] - phthalsavra [XVI], ammóniára, formaldehydre és 3,4-dimethoxy-thiophenolra [XVII] bomlott:

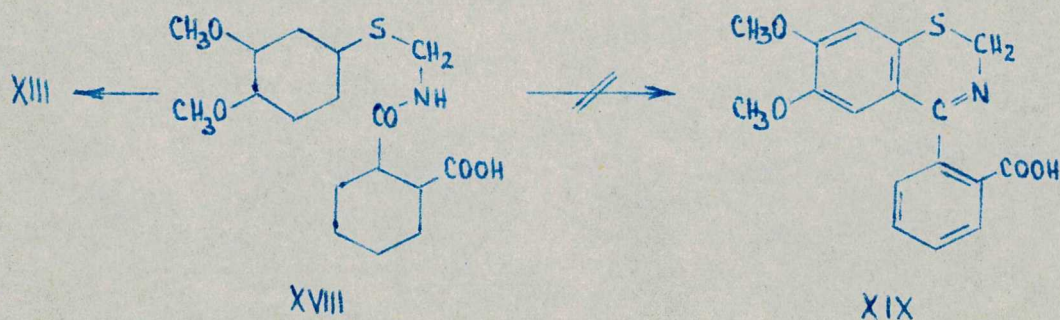


A XIII-vegyületnek szobahőmérsékleten alkoholos luggal végzett hydrolysis sem vezetett a kívánt eredményhez. Ha rövid ideig óvatosan hydrolyzáltam, a phthalimidgyűrű felnyílásával N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkapto-methyl/-phthalaminsav [XVIII] keletkezett. E kísérletből következik, hogy a XIII-vegyület hydrolysisénél a molekula vázának felbomlását phthalaminsavszármazék [XVIII] képződése előzi meg:



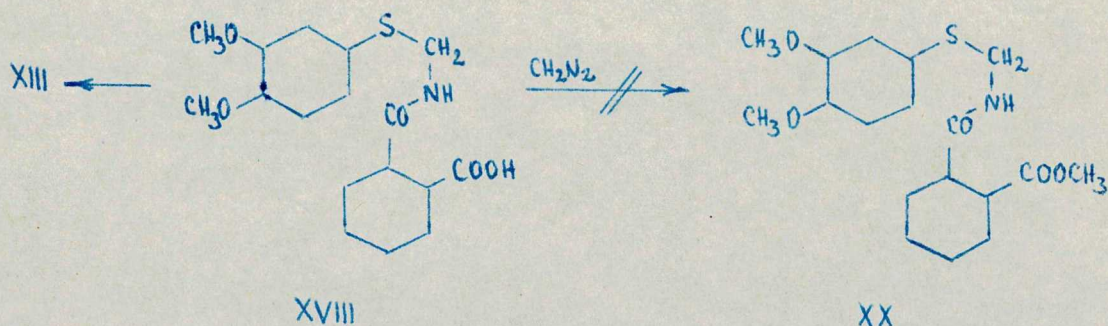
A XVIII-phthalaminsav-származék XIV-aminná való hydrolysisét sem tudtam megvalósítani, mert a molekula váza a már említett termékek keletkezése közben felbomlott.

Az N-/3,4-dimethoxyphenyl-merkapto-methyl/-phthalaminsav [XVIII] szerkezetét tekintve feltehető, hogy vízelvonó szerek hatására benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékká [XIX] alakul:

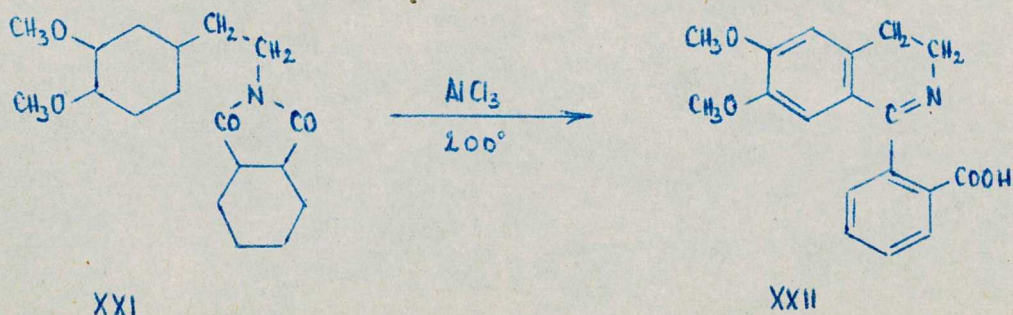


Ilyen gyűrűzárási kísérleteim során nem a XIX-heterocyclus, hanem phthalimidgyűrű [XIII] képződött, vagyis a XVIII-phthalaminsavszármazék XIII-phthalimidszármazékká alakult. Ugyanez az átalakulás ment végbe a XVIII-vegyület szobahőmérsékleten való huzamosabb tartása vagy rövidebb ideig tartó melegítésekor is.

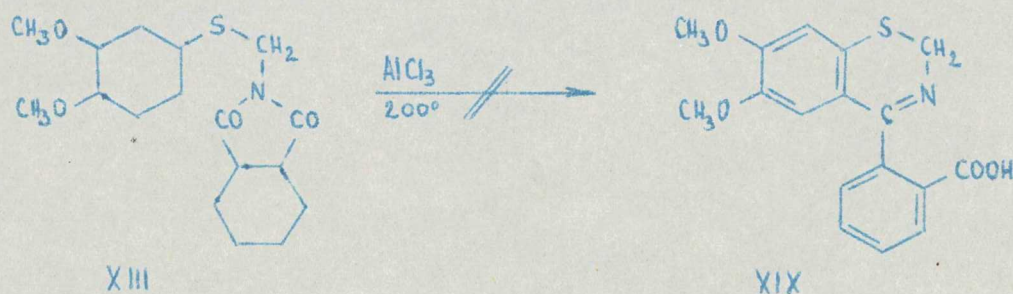
A XVIII-vegyület phthalimid gyűrűzárási készségét ezután úgy akartam megakadályozni, hogy e vegyületet diazómethánnal methyleztem. Ez a kísérlet is eredménytelen volt, mivel diazómethán hatására nem a várt N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptomethyl/-phthalaminsavmethylester [XX] keletkezett, hanem XIII-phthalimidszármazékká alakult:



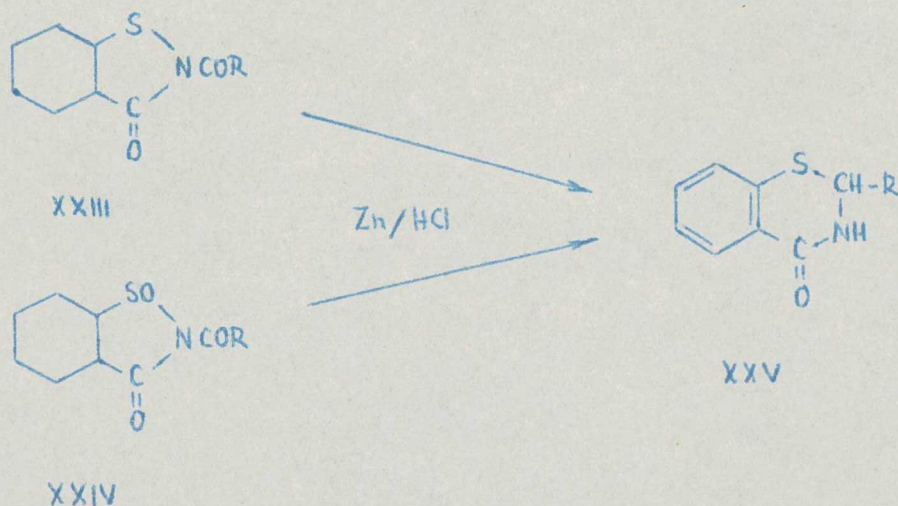
Ismeretes, hogy alkalmasan substituált N- [2-/aryl/-aethyl] -phthalimidszármazékok [XXI] vizmentes aluminiumchloriddal melegítve dihydro-isochinolinbázisokká [XXII] isomerizálhatók [7] :



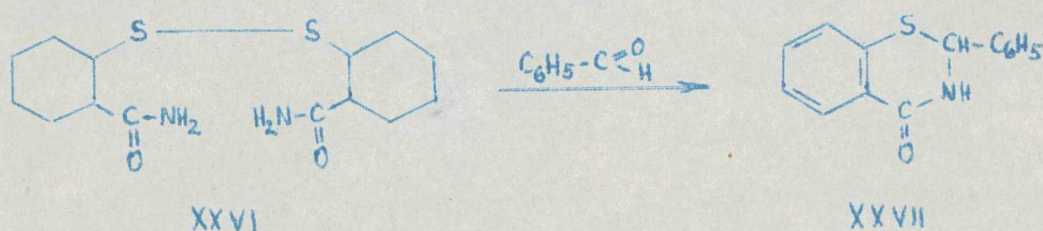
Megkísértem az N-/3,4-dimethoxyphenyl-merkaptomethyl/-phthalimid [XIII] hasonló módon való átalakítását [4]. A XIII-phthalimidszármazéknak vízmentes alumíniumchlorid és nátriumchlorid keverékével való melegítése - a vegyület bomlékonysága miatt - nem vezetett a kívánt isomer heterogyrus vegyülethez [XIX] :



Időközben Ingram és McClelland kidolgozták néhány 4-oxo-dihydro-benzo-[e]-1:3-thiazinszármazék synthesisét [8]. Az N-acyl-dihydro-benzisothiazolon [XXIII] vagy a megfelelő N-acyl-dihydro-benzisothiazolon-S-oxyd [XXIV] zinkkel és savval végzett redukciójával gyűrűbővülés közben 4-oxo-dihydro-benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékokat [XXV] nyertek:

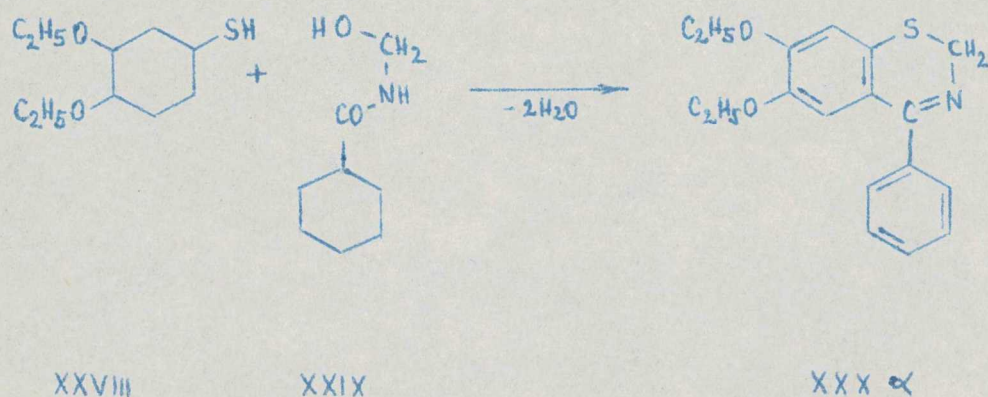


2-phenylszármazék előállítására a fenti módszer nem alkalmas, ezért ennek előállítása céljából a 2,2'-
-dithiobenzamidot [XXVI] fölös mennyiségben alkalmaz-
zott benzaldehiddel káliumacetát jelenlétében melegi-
tették, s ekkor 4-oxo-dihydro-benzo-[e]-1:3-thiazin
[XXVII] keletkezett:

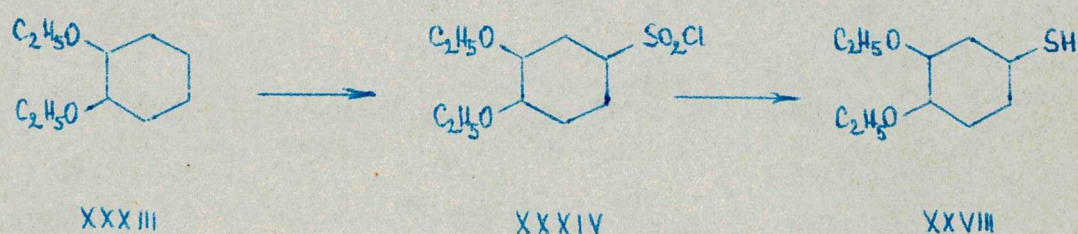


Célom azonban nem 4-oxo-származékok, hanem XXX-
szerkezetű benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékok előállítá-
sa volt.

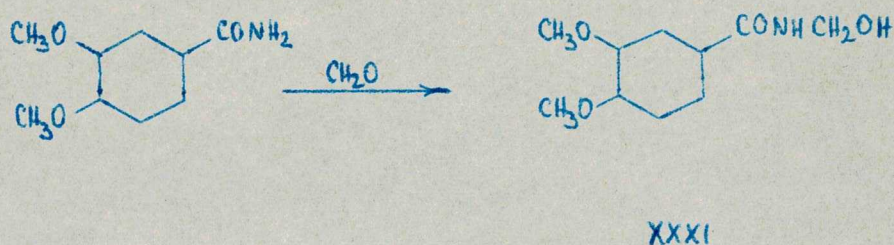
Első sikerre vezető eljárásomnál [9] kiindulási
anyagul 3,4-diaethoxy-thiophenolt [XXVIII] és N-
-/methylol/-benzamidot [XXIX] [10] használtam. Me-
leg phosphoroxchloridos oldatban kondenzálva e két ve-
gyületet benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékot XXX/ α /vagy
XXX / β / nyertem. A gyűrűzárás ugyanis feltehetően a
következő két reakciót valamelyikén megy végbe:



A kiindulási anyagként szereplő XXVIII- és XXXI-vegyületek az irodalomban nem ismeretesek. A 3,4-di-aethoxy-thiophenolt [XXVIII] az o-diaethoxybenzolnak [XXXIII] chlorsulfosavval történő chlorsulfonálásával nyert 3,4-diaethoxy-benzolsulfochlorid [XXXIV] zinkkel és sósavval végzett redukciójával állítottam elő:



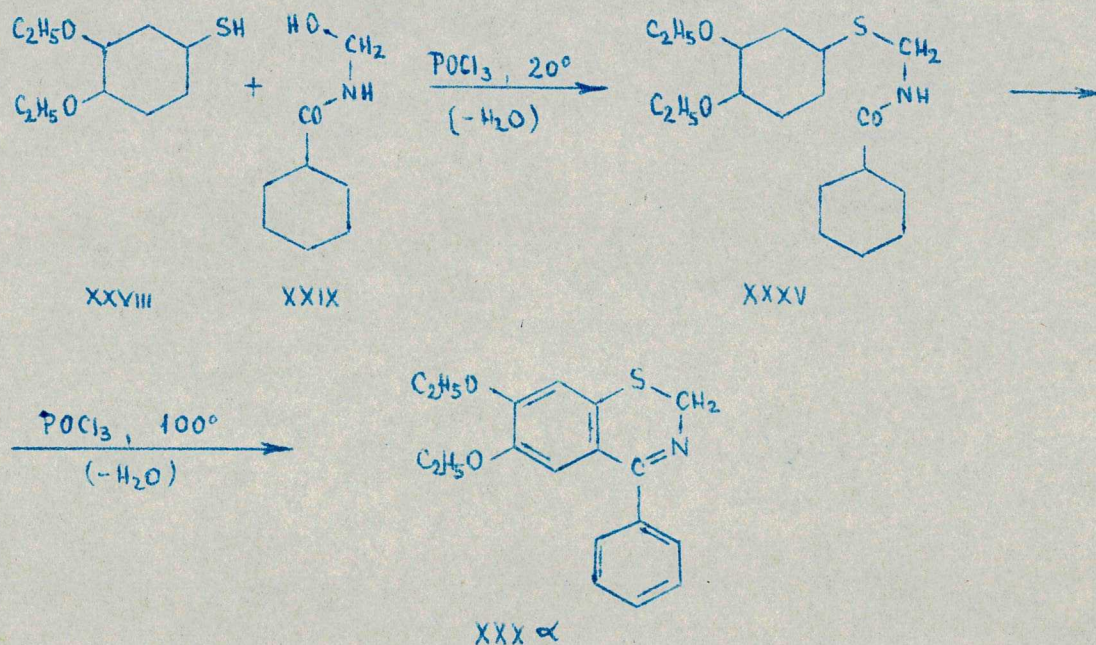
Az N-/methylol/-veratrumsavamidot [XXXI] E i n h o r n módszerével [10] veratrumsavamidból [11] formaldehddel készítettem el:



A fenti gyűrűzárási reakció valószínűleg közti-terméken át fut le, melynek ismerete eldöntené, hogy a keletkezett heterogyűrűs vegyületekben [XXX és XXXII] substituensként szereplő aryl-csoport a 2-C-atomhoz, vagy a 4-C-atomhoz kapcsolódik-e.

A 3,4-diaethoxy-thiophenolt [XXVIII] és N-/methylol/-benzamidot [XXIX] hidegen reagáltatva

phosphoroxychoridos oldatban igen jó termeléssel N-/3,4-dimethoxyphenyl-merkaptó-methyl/-benzamidot [XXXV] nyertem. Második eljárásom [9] szerint a XXXV-vegyület phosphoroxychoriddal melegítve kb. 30 %-os termeléssel XXX-benzthiazinbázissá alakult:

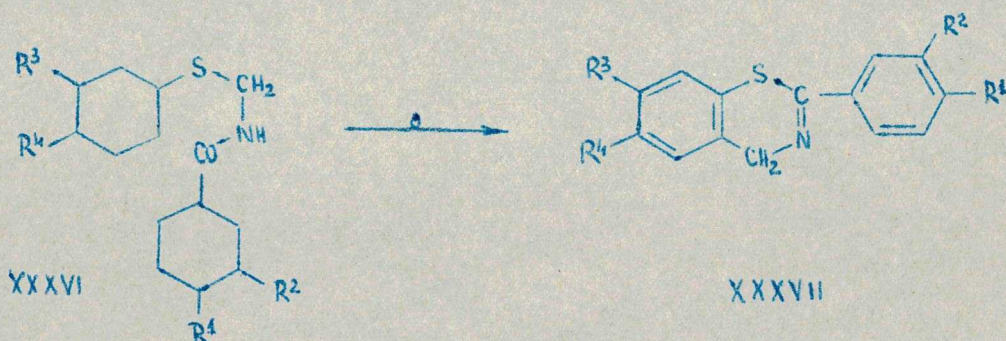


A XXXV-savamidthioaether gyűrűzárását P i c t e t és G a m s klasszikus papaverinsynthesisével hasonló lefutásának tekintettem. Ebből következik, hogy a gyűrűzárási reakciónál először XXXV-savamidthioaether mint köztitermék keletkezik. Ezután - látszólag simán - phosphoroxychoriddal melegítve, egy molekula víz kilépése közben benzo-[e]-1:3-thiazingyűrűt [XXX α] zár.

További vizsgálataim azonban arról győztek meg, hogy a gyűrűzáródás mechanizmusának ilyen formulázása helytelen. Későbbi kísérleteim ismertetésénél még visszatérek arra, hogy az előbb leírt gyűrűzárási reakcióimnál

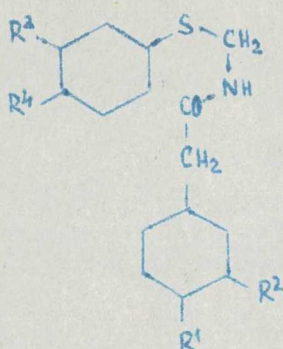
igazolt módon nem 4-aryl- [XXX α és XXXII α], hanem 2-aryl-benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékok [XXX β és XXXII β] keletkeznek.

Kutatásaim kiterjesztése érdekében számos - benzo-[e]-1:3-thiazin gyűrűzárásra alkalmasnak látszó - kiindulási anyagként szereplő savamidthioaethert [XXXVI a, XXXVI b, XXXVI c, XXXVI d, és XXXVI e] állítottam elő a megfelelő thiophenolok és N-/methilol/-savamidok sósavas-alkoholos oldatban végzett kondenzálásával, a 208530 számú svejci szabadalomban [14] leírt elvek alapján.



- /a/ R¹ = R² = H ; R³ = R⁴ = -OCH₃
- /b/ R¹ = R² = H ; R³ = R⁴ = -OC₂H₅
- /c/ R² = H ; R¹ = R³ = R⁴ = -OCH₃
- /d/ R¹ = R² = R³ = R⁴ = -OCH₃
- /e/ R¹, R² = -O-CH₂-O- ; R³ = R⁴ = -OCH₃

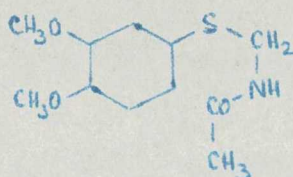
Ezenkívül előállítottam még két N-/aryl-merkapto-methyl/-phenylacetamid-származékot [XXXVIII a és XXXVIII b] és az N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkapto-methyl/-acetamidot [XXXIX] is:



XXXVIII

/a/ $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 = -OCH_3$

/b/ $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = -OCH_3$



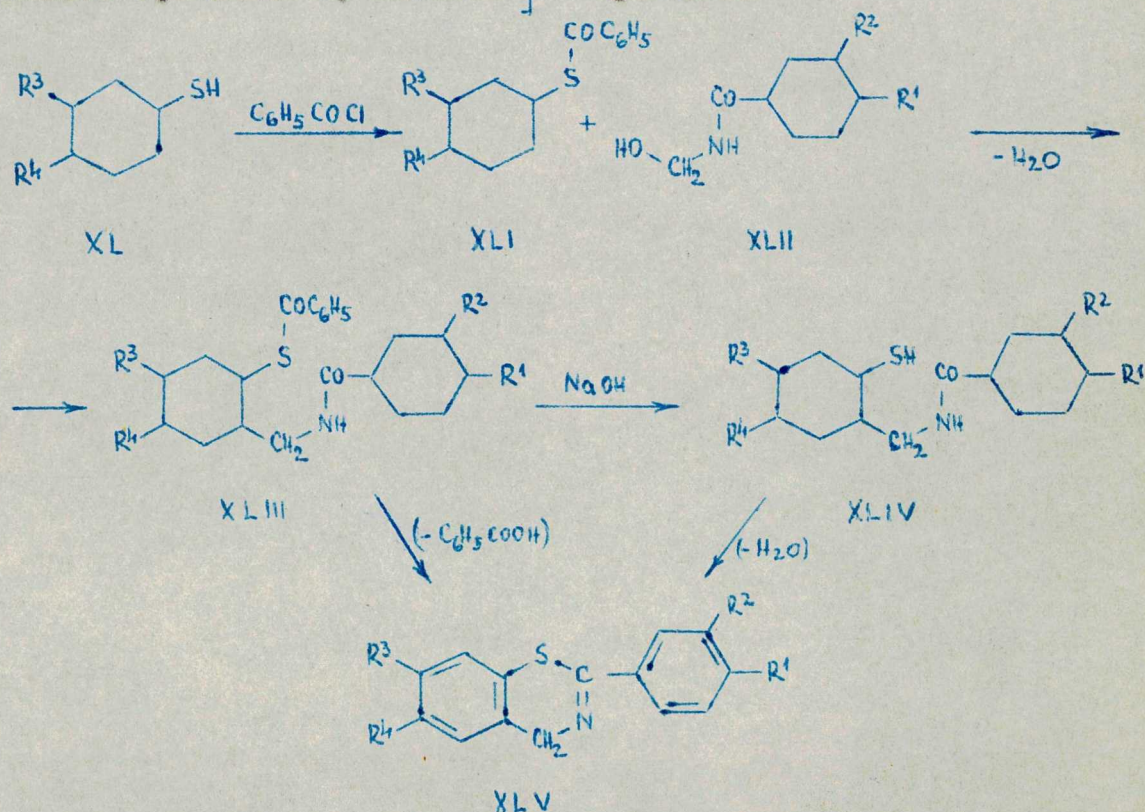
XXXIX

E savamidthioaetherek előállításánál vízelvonószerként phosphoroxychlorid helyett célszerűen sósavas alkoholt alkalmaztam.

Második módszerem szerint sikerült a XXXVI a, XXXVI b, XXXVI c, XXXVI d és XXXVI e savamidthioaethereket phosphoroxychlorid kondenzálószerrel melegítve a megfelelő XXXVII a, XXXVII b, XXXVII c, XXXVII d és XXXVII e benzthiazinbázisokká gyűrűzárnom. Nem sikerült azonban a XXXVIII a, XXXVIII b és XXXIX-vegyületek gyűrűzárási kísérlete.

Benzo-[e]-1,3-thiazinszármazékok előállítására egy harmadik módszert is kidolgoztam [9]. 3,4-dialkoxy-thiophenolekat [XL a, XL b] absolut pyridines oldatban benzoylchloriddal S-/benzoyl/-3,4-dialkoxythiophenolekká XLI a, XLI b alakítottam azért, hogy a merkaptocsoportot a további reakciótól megvédjem. Utána N-/methylol/-benzamidsszármazékokkal [XLII a, XLII b, XLII c] - az Einhorn-féle benzamidomethylezéssel [12]

analóg módon - reagáltattam, és 2-/benzaminomethyl/-S-
-/benzoyl/-4,5-dialkoxythiophenolokat [XLIII a, XLIII b,
XLIII c, XLIII d, XLIII e] nyertem:



XL-, XLI /a/ $R^3 = R^4 = -OCH_3$
 XL-, XLI /b/ $R^3 = R^4 = -OC_2H_5$

XLII /a/ $R^1 = R^2 = H$
 XLII /b/ $R^1 = R^2 = -OCH_3$
 XLII /c/ $R^1, R^2 = -O-CH_2-O-$

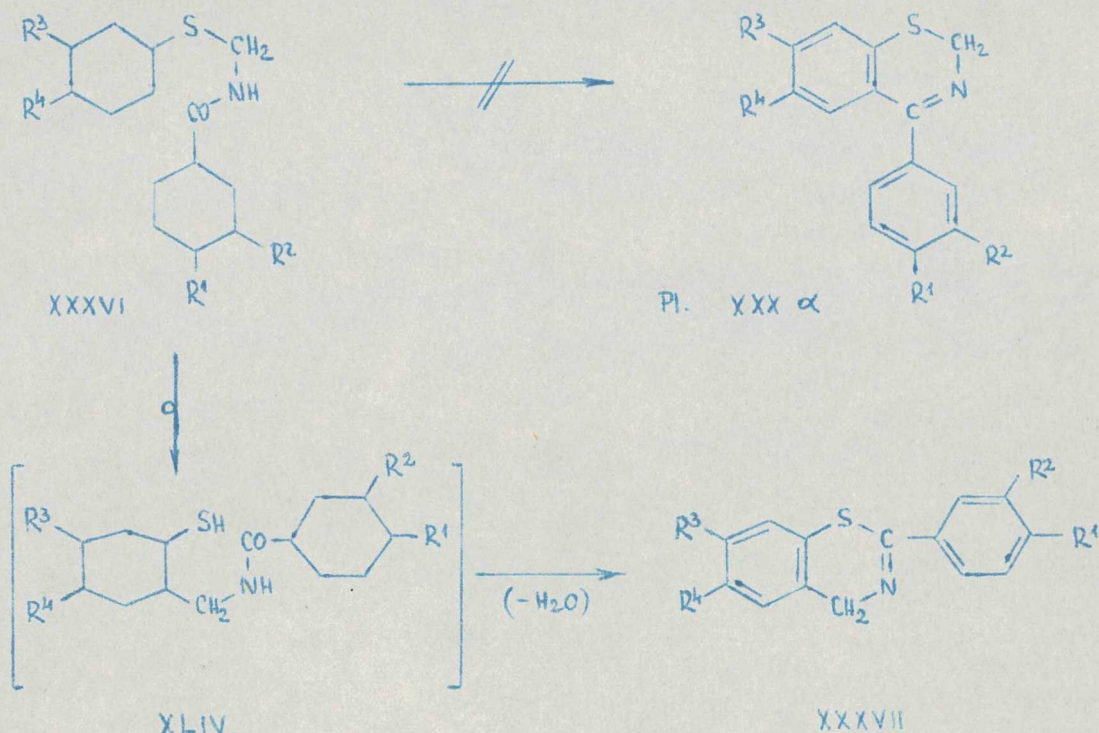
XLIII-, XLIV-, XLV /a/ $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 = -OCH_3$
 XLIII-, XLIV-, XLV /b/ $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = R^4 = -OC_2H_5$
 XLIII-, XLIV-, XLV /c/ $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = -OCH_3$
 XLIII-, XLIV-, XLV /d/ $R^1 = R^2 = -OCH_3$; $R^3 = R^4 = -OC_2H_5$
 XLIII-, XLIV-, XLV /e/ $R^1 = R^2 = -O-CH_2-O-$; $R^3 = R^4 = -OCH_3$

A XLIII-vegyületek közül a XLIII /a/ phosphor-
oxychloriddal melegítve közvetlenül XLV /a/ benzthia-

zinbázissá gyűrűzárható. Ez a reakció valószínűleg a XLIII /a/-vegyület tautomer alakján át, benzoecav kilépése közben játszódik le. /A reakció igen rossz termelést eredményezett, és így a benzo-[e]-1:3-thiazánszármazékok racionális synthesiseként nem jöhet számításba./ Ellenben kitűnő termékéssel nyertem XLV-benzthiazinbázisokat, ha a XLIII-S-benzoyl-származékokat vizes-alkoholos luggal főztem és a S-atomon debenzoyleztem. Az így képződött 2-/merkaptó/-6,7-dialkoxy-N-/benzoyl/-benzylamin-származékokat [XLIV a, XLIV b, XLIV c, XLIV d, XLIV e] igen jó termeléssel sikerült 2-aryl-benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékokká [XLV a, XLV b, XLV c, XLV d, XLV e] gyűrűzárnom. Ezek a benzthiazinbázisok minden tulajdonságukban megegyeznek a megfelelő N-/3,4-dialkoxyphenyl-merkaptó-methyl/-benzamidok [XXXVI] cyklizálásánál nyert termékekkel [XXXVII a, XXXVII b, XXXVII c, XXXVII d, XXXVII e] .

A benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékok ez utóbbi, minden lépésében áttekinthető synthesise azt mutatja, hogy az N-/3,4-dialkoxy-phenyl-merkaptó-methyl/-benzamidok [XXXVI] gyűrűzárási reakcióját helytelen lenne P i c t e t és G a m s papaverinsynthesiséhez hasonló lefutásának tekinteni. A XXXVI-savamidthioaetherek gyűrűzárásánál a molekula előbb átrendeződik. Valószínű, hogy az S-C-kötés felszakad, s ezt követően átmene-ti termékként a XLIV-merkaptoszármazékok keletkeznek, melyek azonban azonnal benzthiazingyűrűt [XXXVII]

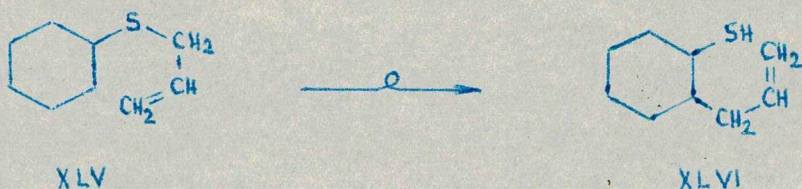
zárnak a kísérleti körülmények között:



A reakció ilyen lefutását igen valószínűvé teszi az a tény, hogy a más úton előállított XLIV-merkaptoszármazékok phosphoroxychloriddal melegítve gyorsan és kitűnő termeléssel benzthiazingyűrűt zárnak. Természetesen döntő bizonyíték lenne, ha a XXXVI-savamidthioaetherek gyűrűzárásánál a XLIV-merkaptovegyületeket mint köztitermékeket sikerülne izolálni. Ez azonban mindeddig nem sikerült, amit annak tulajdonítok, hogy a XLIV-vegyületek benzthiazingyűrűzárása nagyobb sebességgel megy végbe, mint a XXXVI-savamidthioaetherek XLIV-merkaptoszármazékokká való átrendeződése.

Hurd és Greengard az S-C-kötés hasonló lazaságát észlelték a phenyl-allyl-thio-aether

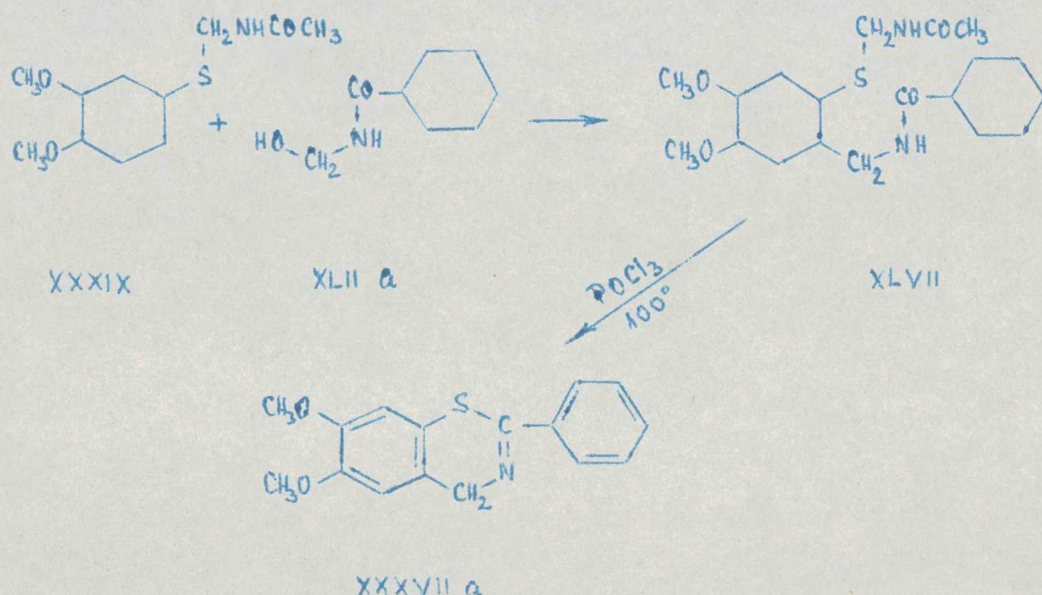
[XLV] hevítésénél [13] . Ez a vegyület ugyanis - a phenyl-allyl-aetherekkel azonos módon - egy Claisen-szerű átrendeződésen megy át, és o-merkaptó-allylbenzollá [XLVI] alakul:



Formailag ennél az átrendeződésnél is felszakad az S-C-kötés, és a kénatomról leszakadó gyök az orthohelyzetű maghydrogénnel cserél helyet.

A XXXVI-típusú savamidsulfidoknál is sikerült kimutatnom, hogy a gyűrűzáródási reakció az S-C-kapcsolat felszakadásával indul meg. E reakciót olyan alkalmas modellvegyületen [XLVII] tanulmányoztam, amelynél a gyűrűzáródásban résztvevő orthohelyzetű maghydrogen egy ciklus kiépítésére alkalmas substituenssel cseréltem ki, s amelytől a S-atom-substituense különbözik. A keletkezett heterogyűrű [XXXVII a] világosan mutatja, hogy e vegyület nem a S-atom-, hanem a benzolgyűrű substituensét tartalmazza, amiből következik, hogy az S-C-kötés felszakad a gyűrűzáródás folyamán. A modellvegyület gyűrűzárása phosphoroxychlorid hatására azonos körülmények között megy végbe, mint a savamidthioaetherék fent ismertetett gyűrűzárása.

Az N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptó-methyl/-
-acetamidot [XXXIX] N-/methylol/-benzamidddal [XLII a]
magkondenzáltam s ekkor az /acetamido-methyl/-/3,4-di-
methoxy-6-benzamidomethyl-phenyl/-sulfid [XLVII] ke-
letkezett. XLVII-vegyület phosphoroxychloridos oldat-
ban melegítve benzthiazinbázis [XXXVII a] képződött.



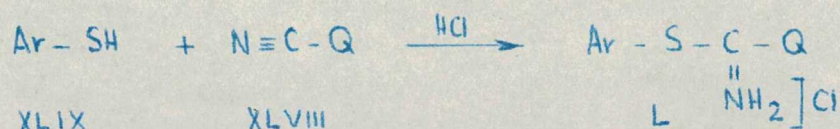
A gyűrűzárás melléktermékeként várható N-/methylol/-
-acetamid a kísérleti körülmények között elbomlik és
nem izolálható.

A XXXVI-savamidsulfidokat 200° körüli hőmérsék-
leten tartottam hosszabb ideig azért, hogy ezeket a
XLIV-ortho-merkaptoszármazékokká alakítsam a phenyl-
-allyl-thioaether átrendeződésével azonos módon. Kísér-
leteim azonban eredménytelenek voltak, mivel csak vál-
tozatlan kiindulási anyagot sikerült izolálnom.

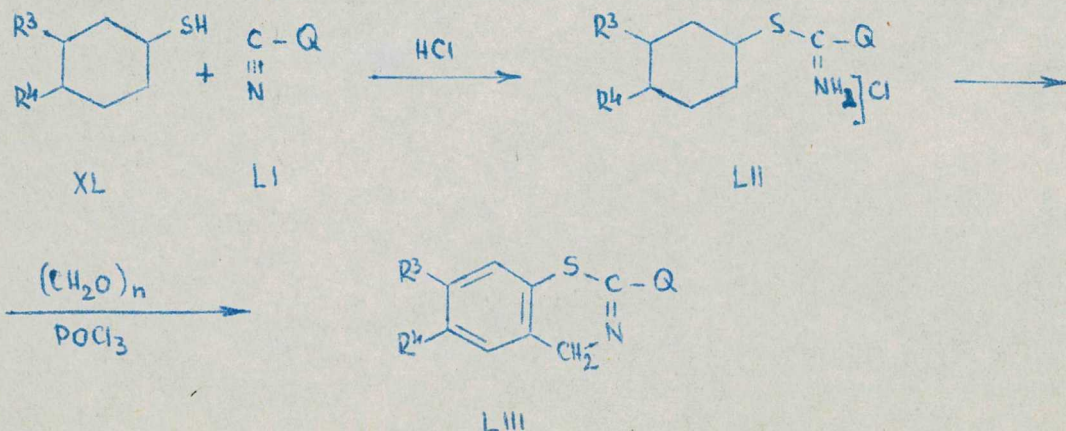
Ez utóbbi kísérletből is látható, hogy a XXXVI-

-savamidthioaetherek átrendeződésénél fontos szerepe van az alkalmazott kondenzálószernek, és hogy nem egy Claisen-szerű átrendeződés megy végbe. Egy újszerű átrendeződési reakcióról van tehát szó, amelynek minden részletét még nem sikerült megismernem, de erre vonatkozó kísérletek már folynak.

Az előzőekben leírt benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékok előállítására vonatkozó három synthesisem után egy negyedik módszert dolgoztam ki [16]. Ismeretes, hogy nitrilek [XLVIII] és thiophenolok [XLIX] absolut aetheres oldatban, sósavgázzal való telítéssel, sósavas-imino-thioaetherekké [L] alakulnak [15]:



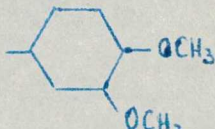
Hogy benzthiazinbázisokat kapjak, 3,4-dialkoxy-thiophenolokat [XL] és nitrileket [LI] sósavas-imino-thioaetherekké [LII a, LII b, LII c, LII d, LII e, LII f, LII g] alakítottam. Ezután e származékokat phosphoroxychloridos oldatban paraformaldehiddel gyűrűzártam [LIII]:



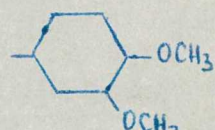
XL-, LI-, LII-, LIII /a/ $R^3 = R^4 = -OCH_3$; $Q = -CH_3$

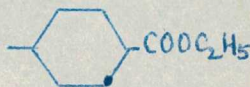
XL-, LI-, LII-, LIII /b/ $R^3 = R^4 = -OCH_3$; $Q = -C_6H_5$

XL-, LI-, LII-, LIII /c/ $R^3 = R^4 = -OCH_3$; $Q = -CH_2-C_6H_5$

XL-, LI-, LII-, LIII /d/ $R^3 = R^4 = -OCH_3$; $Q =$ 

XL-, LI-, LII-, LIII /e/ $R^3 = R^4 = -OC_2H_5$; $Q = -C_6H_5$

XL-, LI-, LII-, LIII /f/ $R^3 = R^4 = -OC_2H_5$; $Q =$ 

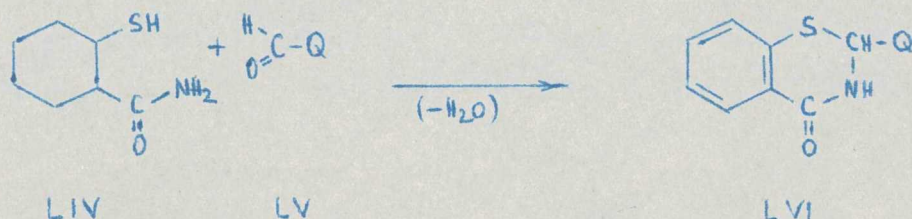
XL-, LI-, LII-, LIII /g/ $R^3 = R^4 = -OCH_3$; $Q =$ 

A vizsgált imino-thio-aetherek közül módszeremmel csak a LII /b/ és LII /g/ vegyületeket sikerült benzthiazinyűrűvé zárni. A többi vegyületből formaldehiddel azért nem keletkeztek a kívánt benzthiazinszármazékok, mert ezek a reakció körülményei között, a gyűrűzárást megelőzően merkaptánokra és nitrilekre bomlanak. Ezzel a bomlékonysággal függ össze a LIII /b/ és LIII /g/ bázisok gyenge termeléssel való keletkezése is.

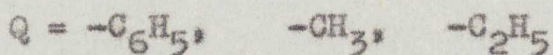
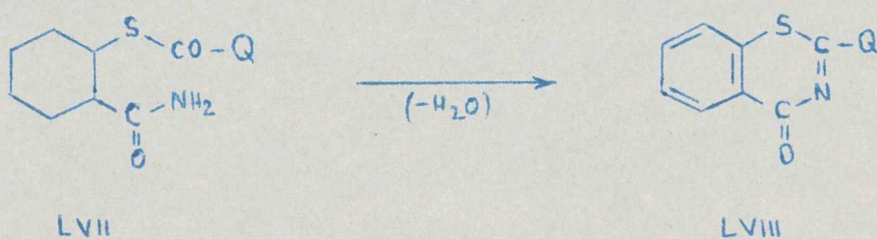
Más aldehidekkel végzett gyűrűzárási kísérleteim nem sikerültek.

E módszerem nemcsak a benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékok új synthesise, hanem - a rendelkezésemre álló irodalmi adatok szerint - az alkalmasan substituált imino-thio-aetherek új reakciója is.

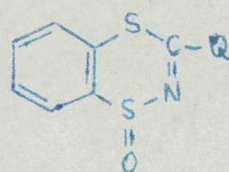
További vizsgálataim B ö h m e és S c h m i d t [17] kutatásaihoz kapcsolódnak. E kutatók kidolgozták néhány 4-oxo-dihydro-benzo-[e]-1:3-thiazin [LVI] synthesisét. Ők a thiosalicylsavamidot [LIV] aldehidekkel [LV] vagy ketonokkal alkoholos oldatban kondenzálták:



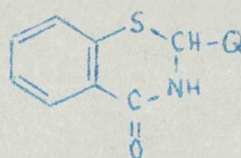
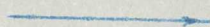
B ö h m e és S c h m i d t [18] következő közleményükben beszámolnak egy másik eljárásukról 4-oxo-benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékok előállítására. Az S-acetyl-, S-propionyl- és S-benzoyl-thiosalicylsavamidot [LVII] xylolos oldatban forralva sósavgázt bevezetve 4-oxo-benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékokká [LVIII] kondenzálták:



Az LVIII-vegyület aluminiumamalgámos redukciójával pedig a megfelelő 4-oxo-dihydro-benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékokhoz [LIX] jutottak:



LVIII

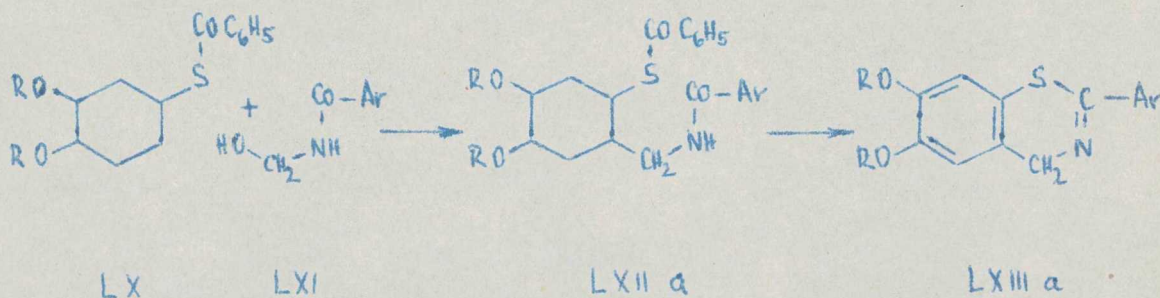


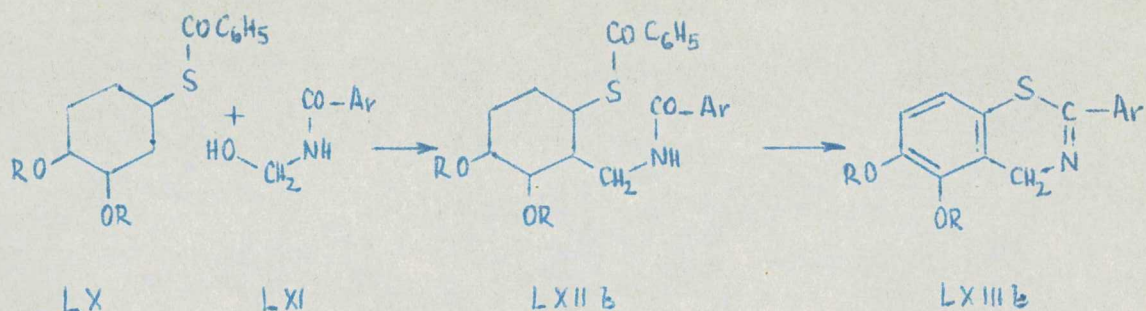
LIX

Ezekhez kapcsolódik munkámnak az a része, amely az általam előállított dialkoxy-2-aryl-benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékok alkoxy-csoport helyzetének synthessissel való igazolását célozta [19].

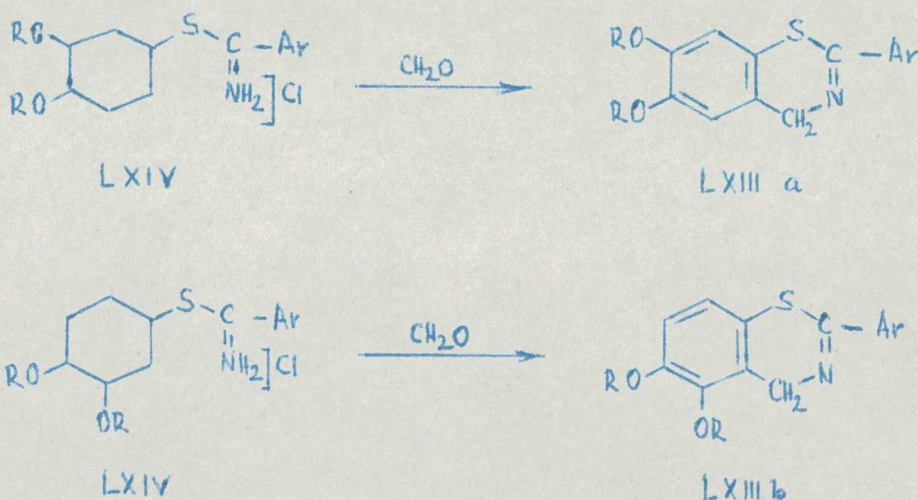
Synthesiseim ugyanis az egyik alkoxy-csoport helyzetét nem bizonyítják, mert kétféle - egymástól az egyik alkoxy-csoport helyzetében különböző - isomertermék képződése várható.

A 3,4-dialkoxy-S-/benzoyl/-thiophenolok [LX] N-/methyol/-benzamid-származékokkal [LXI] történő kondenzációja két isomer benzamido-methylezett termékhez [LXII a és LXII b] vezethet. Ezek esterhydrolysis után gyűrűzárva 2-aryl-6,7-dialkoxy-benzo-[e]-1:3-thiazint [LXIII a], illetve 2-aryl-5,6-dialkoxy-benzo-[e]-1:3-thiazinná [LXVI b] alakulhatnak:





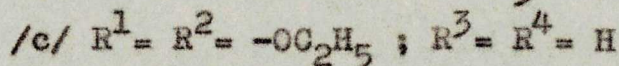
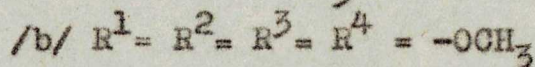
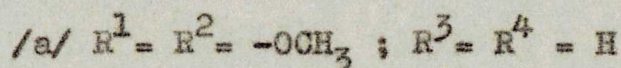
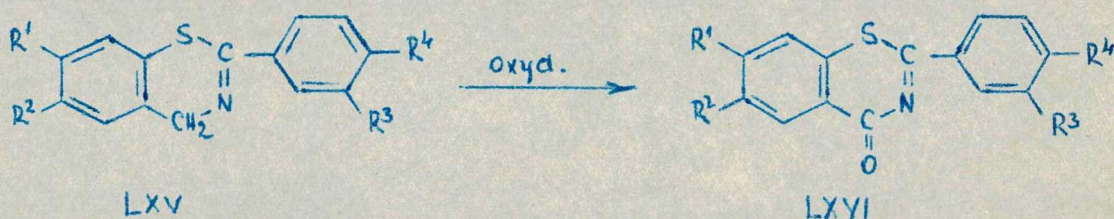
Az aromás iminothioaether-chloridok [LXIV] paraformaldehddel való reakciója is ugyanazon két isomer heterogyűrűhöz vezethet:



A kérdéses alkoxy-csoport helyzetét úgy határoztam meg, hogy az általam nyert benzthiazinbázisokat 4-oxo-származékokká alakítottam, s ezeket igazolt helyzetű alkoxy csoportokat tartalmazó S-aroyle-thiosalicyl-savamidokból állítottam elő. Ez a reakció csak egyirányú lehet, mert a kiindulási anyag a thiazingyűrű mindkét anelláló atomját már tartalmazza. A két uton nyert termék azonossága vagy különbözősége igazolja a kérdéses alkoxy csoport helyzetét.

Az előbbi célból a megfelelő benzthiazinbázisokat oxydáltam. E reakciónál két oxydációs termék képződése várható. Egyrészt a molekula 4-C-atomjának, másrészt a S-atomnak az oxidációja tételezhető fel. Az oxydációs termék analysise /hydrogentartalma/ kétségtelenül mutatta, hogy 4-oxo-származék keletkezett.

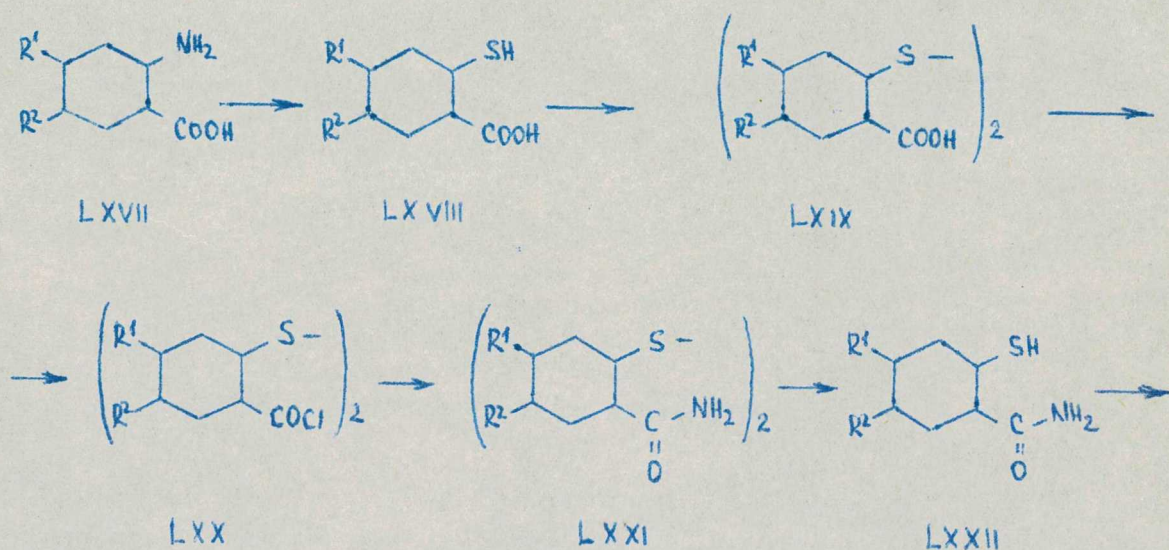
Szerkezetigazolás céljára három benzthiazinbázist [LXV a, LXV b és LXV c] oxydáltam jégecetes oldatban chromtrioxyddal a megfelelő 4-oxo-benzthiazinszármazékká [LXVI a, LXVI b és LXVI c] :

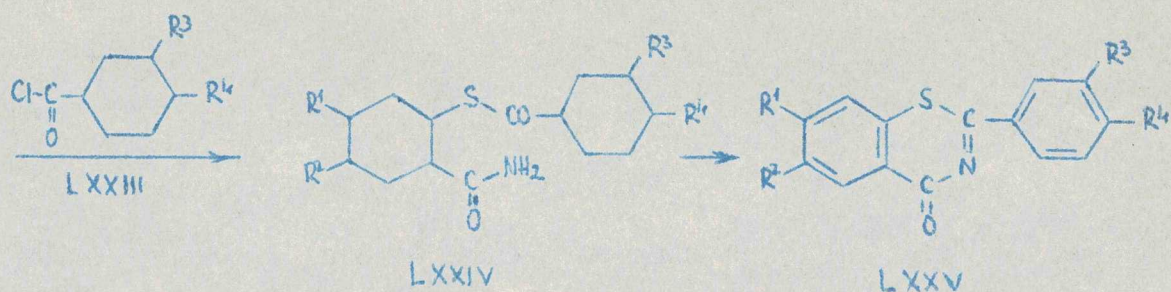


A két lehetséges /6,7- és 5,6- dialkoxy/ 4-oxo-benzthiazinszármazék közül a 6,7-dialkokoxyszármazékok áttekinthető synthesisét választottam, s ezt a következőképpen oldottam meg.

Kiindulási anyagul P s c h o r r és S u m u l e a n u [20] által igazolt szerkezetű 6-nitro-veratrumaldehyd szolgált. E vegyületet 6-nitro-veratrumsavvá [20] való oxydáció után F e t s c h e r és B o g e r t szerint [21] katalitikusan 6-amino-veratrumsavvá [LXVII a]

redukáltam, majd szokásos módon [22] thiosalicylsav-származékká [LXVIII a] alakítottam át. Utóbbi vegyületet jóddal dithiosalicylsavszármazékká [LXIX a] oxydáltam. A savchlorid [LXX a] előállítása célszerűen káliumsóvá való átalakítás után thionylchloriddal történt. E vegyület ammoniával 4,4',5,5'-tetramethoxy-diphenyldisulfid-2,2'-dicarbonsavamidot [LXXI a] szolgáltatotta, amelyből zinkes-jégecetes redukcióval thiosalicylsavamid-származékot [LXXII a] nyertem. E savamid pyridin jelenlétében aroylchloridokkal [LXXIII a és LXXIII b] acylezve S-aroyl-thiosalicylsavamid-származékokat [LXXIV a és LXXIV b] szolgáltatott, Ezek a vegyületek B ö h m e és S c h m i d t szerint [18] gyűrűzárva az oxydációval nyert 4-oxo-származékokkal [LXVI a és LXVI b] azonos 4-oxo-benzthiazinbázisokká [LXXV a és LXXV b] alakultak:





LXVII-, LXVIII-, LXIX-, LXX-, LXXI-, LXXII/a/ $\text{R}^1=\text{R}^2=-\text{OCH}_3$
 LXVII-, LXVIII-, LXIX-, LXX-, LXXI-, LXXII/b/ $\text{R}^1=\text{R}^2=-\text{OC}_2\text{H}_5$

LXXIII /a/ $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$

LXXIII /b/ $\text{R}^3=\text{R}^4=-\text{OCH}_3$

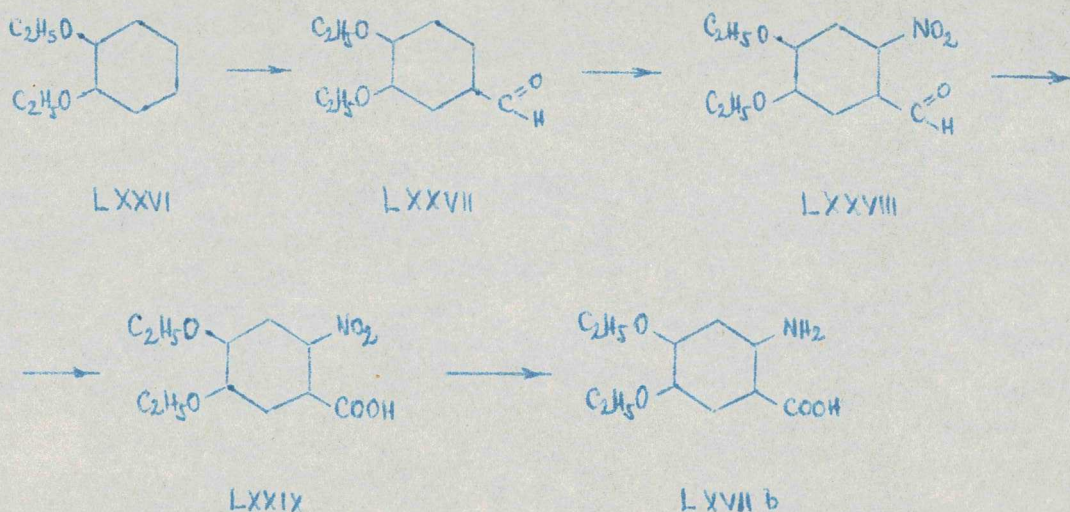
LXXIV-, LXXV /a/ $\text{R}^1=\text{R}^2=-\text{OCH}_3$; $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$

LXXIV-, LXXV /b/ $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=-\text{OCH}_3$

LXXIV-, LXXV /c/ $\text{R}^1=\text{R}^2=-\text{OC}_2\text{H}_5$; $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$

A 4-oxo-diaethoxy-benzthiazinbázist [LXXV c]

ugyanilyen módon építettem fel. Pyrochatechindiaethyl-aethert [LXXVI] N-formyl-methylanilinnal 3,4-diaethoxy-benzaldehiddé [LXXVII] alakítottam [23] . Az aldehyd nitrálva 6-nitro-származékká [LXXVIII] alakult, amely oxydálva a G a l m a r i n i által más uton előállított [24] , igazolt szerkezetű 6-nitro-3,4-diaethoxy-benzoessavvá [LXXIX] alakult. Módszerem az utébbi szerző synthesisénél rövidebb. Ez redukálva 6-amino-3,4-diaethoxy-benzoessavhoz [LXVII b] vezetett, amelyet a fent ismertetett reakciókkal alakítottam tovább:



E minden lépésében áttekinthető synthesis igazolja, hogy a benzthiazinszármazékaim előállításánál 2-aryl-6,7-dialkoxy-benzo-[e]-1:3-thiazinok és nem ezek 5,6-dialkoxy isomerjei keletkeznek.

Az általam előállított 2-aryl-benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékok a szokásos alkaloidreakciókat adják. Ezeket például előállításuknál, pikrát alakban izoláltam. Savakkal, sókat képeznek, azonban bázicitásuk annyira csökkent, hogy sóik vizes oldatban csaknem teljes mértékben bázisra és savra hidrolisálnak. Éppen ezért sóik gyógyszerhatástani vizsgálatra nem alkalmasak, a szabad bázisok pedig vízben gyakorlatilag oldhatatlanok.

Mivel farmakológiai vizsgálatra vízben oldódó vegyületek alkalmasabbnak látszottak, olyan származékok előállítására törekedtem, amelyektől vízben való oldódást reméltem. E törekvésem azonban ezideig nem vezetett a kívánt eredményre. Alkalmas módszerrel végzett gyógy-

szerhatástani vizsgálatok azt mutatták, hogy vízben rendkívül rosszul oldódó vegyületeim is határozott gyógyszerhatást mutatnak.

D i r n e r Z o l t á n végezte a farmakológiai vizsgálatokat [25], melyek eredményét röviden a következőkben foglalhatom össze.

In vitro és in vivo végzett vizsgálatok eredményeként megállapítható, hogy a 2-aryl-benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékok erős spasmolitikus hatásúak. Ez azért is érdekes, mert szerkezetük két lényeges pontban is eltér a papaverin szerkezetétől. A papaverin 4-es szénatomja helyett kénatom szerepel, továbbá az isochinolingyűrű 1-es szénatomjához kapcsolódó aryl-csoport sem a szokott helyen, hanem a benzthiazingyűrű mezoszénatomjához kapcsolódik.

A benzthiazinszármazékok toxicitása igen csekély, ami egyrészt rossz oldhatóságukkal s valószínűleg azal függ össze, hogy gyorsan lebomlanak. Erre utal az észlelet, hogy - bár hatékonyságuk túlélő szerveken vetekszik a papaverinével - e hatás lényegesen rövidebb ideig tart.

A XXXVI-savamidthioaetherekkel végzett gyógyszerhatástani vizsgálat kimutatta, hogy kismértékű spasmolitikus hatást ezek is mutatnak, toxicitásuk viszont lényegesen nagyobb, mint a benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékoké.

KISÉRLETI RÉSZ

/Olvadáspontok nincsenek korrigálva/

1/ N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptomethyl/-
-phtalimid [XIII]

19 g /0,1 M + 10%/ 3,4-dimethoxythiophenol [XVII]

50 ml abszolút alkoholos oldatát 4 g /0,1 M/ nátriumhydroxyd 30 ml abszolút alkoholos oldatával elegyítetem. Az így nyert nátriumthiophenolátról az alkoholt vízfürdőn ledesztilláltam és 100° -on szárítottam. Ezután 24 g /0,1 M/ N-/brómmethyl/-phtalimid [XII] [3] 150 ml abszolút benzollal készült oldatát hozzáadtam és a reakcióelegyet visszafolyó hűtő alatt 3 óráig forraltam. Az oldószerrel és a 3,4-dimethoxythiophenol feleslegét vízgőzzel ledesztilláltam, s a visszamaradt kristályos terméket kiszűrtem, szárítás után benzolból kristályosítottam. A forró benzolos oldat gyors lehűtésénél e vegyület hosszú, fehér nemezszerű tűkben, lassu lehűtésnél pedig sárga, zömök prizmákban kristályosodik ki. A benzolos anyalugjával érintkező fehér módosulat néhány nap alatt szobahőfokon, vagy a kiszűrt kristályok 100° -on 1-2 óra alatt sárga módosulattá alakultak át. A sárga módosulat olvadáspontja: $151-152^{\circ}$. /A fehér módosulat megolvadás előtt a sárga módosulattá alakul, s

így annak olvadáspontját mutatja./ Kitermelés: 29,6 g /90% brómmethylphtalimidre számítva/.

$C_{17}H_{15}O_4NS$ /329,35/ Szám.: C 62,00%, H 4,59%, S 9,74%
Tal. : C 61,91%, H 4,61%, S 9,84%

2/ N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptomethyl/-
-phtalaminsav [XVIII]

3,29 g /0,01 M/ N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptomethyl/-phtalimidet [XIII] 15 ml alkoholban szuszpendáltam, majd 0,6 g káliumhydroxyd 5 ml 70%-os alkoholal készült oldatát hozzáadtam és kb. 6 percig a kiindulási anyag teljes oldódásáig rázogattam. Ekkor azonnal 2 ml tömény kénsavnak 200 g jéggel készült elegyéhez öntöttem és a kristályos reakcióterméket kiszűrtem. Tisztítás céljából 1 g nátriumkarbonát 50 ml vízzel készült oldatában feloldottam, az oldatot megszűrtem, híg kénsavval megsavanyítottam és a reakcióterméket kiszűrtem. Alkoholból szintelen táblák. Op: 137-138°. Kitermelés: 1,72 g /50%/.

$C_{17}H_{17}O_5NS$ /347,37/ Szám.: C 58,73%, H 4,93%, N 4,04%
Tal. : C 58.29%, H 5,07%, N 3,84%

3/ XIII-vegyület lúgos hydrolysis

a/ Ammónia. 9,95 g /0,03 M/ N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptomethyl/-phtalimidet [XIII] 4,84 g nátriumhydroxyd 200 ml vízzel készült oldatával desz-

tilláló készülékben destilláltam olymódon, hogy a hűtő vége 100 ml vízbe merült. Az ammonia átdestillálása után a szedő tartalmát sósavval semlegesítettem és 50 ml-re bepároltam. Az így nyert vizes oldatot p-nitro-benzoylchlorid benzolos oldatával ráztam, miközben apránként nátronlúgot adtam hozzá. A benzolos oldat bepárlásánál nyert maradékot vízből kétszer kristályosítottam. Op: 194-195°, hiteles p-nitro-benzamiddal olvadáspontdepressziót nem adott.

b/ 3,4-dimethoxythiophenol. A desztillációs maradékot sósavval való savanyítás után vízgőzzel desztilláltam. A thiophenolszármazékot benzollal extraháltam és p-nitro-benzoylchloriddal a fenti módon reagáltattam. A keletkezett S-/4-nitro-benzoyl/-3,4-dimethoxythiophenol alkoholból sárga tük. Op: 115-115,5°.

$C_{15}H_{13}O_5NS$ // 319,17/ Szám.: C 56,41%, H 4,10%

Tal.: C 56,22%, H 4,03%

c/ Phtalsav. A vízgőzdesztillációs maradékból kikristályosodó anyagot vízből többször kristályosítottam, s végül sublimáltam. Bomláspontja 195° körül van. Rezorcin jelenlétében tömény kénsavas oldatban melegeitve fluorescent képes.

d/ Formaldehyd. Az a/ pontban leírt lúgos desztillációnál az első 1/2-1 ml átdestillált rész guajakolsulfosavaskálium tömény kénsavas oldatával reagáltatva ibolya színreakciót ad [31] .

4/ 3,4-diaethoxy-benzol-sulfochlorid [XXXIV]

50 g /0,3 M/ o-diaethoxybenzolt [XXXIII] 150 ml száraz chloroformban feloldottam és -8°-ra lehűtöttem. Állandó keverés közben 40 ml chlorsulfosavat csepegtettem hozzá olyan tempóban, hogy a reakcióelegy hőmérséklete ne emelkedjen 0° fölé. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékleten még 30 percig kevertem, majd jégre öntöttem. A terméket chloroformmal extraháltam, a chloro-

formos oldatot kihevített calciumchloridon megszárítottam és az oldószert ledesztilláltam. A nyers sulfochlorid sötétszínű olaj alakjában visszamarad. Kitermelés: 37 g /46,6%/.

Jellemző származék előállítása céljából, a sulfochloridot ammoniával amiddá alakítottam. Alkoholból szintelen tük. Op: 155,5-157°.

$C_{10}H_{15}O_4NS$ /245,16/ Szám.: N 5,72%

Tal. : N 6,07%

5/ 3,4-diaethoxythiophenol [XXVIII]

26,45 g /0,1 M/ nyers 3,4-diaethoxy-benzol-sulfochloridot [XXXIV] 100 ml aetherben feloldottam, hűtés és állandó keverés mellett apránként 30 g zinkport adtam hozzá. A kezdetben heves reakció lezajlása után 100 ml cc sósavat /fs: 1,19/ csepegtettem hozzá. A képződött thiophenolt benzollal kivontam, a benzolos oldatot kihevített calciumchloridon megszárítottam és az oldószert ledesztilláltam. A maradékot vacuumban desztilláltam. Fp₄: 112-115°. Szintelen, fénytörő folyadék. Kitermelés: 13,4 g /67,8%/.

Jellemző származék előállítása céljából alkoholos oldatban cc hydrogenperoxyddal disulfiddá oxydáltam. Alkoholból halványsárga tük. Op: 72-73°.

$C_{20}H_{26}O_4S_2$ /394,17/ Szám.: S 16,26%

Tal. : S 16,51%

6/ N-/methylol/-veratrumsavamid [XXXI]

9,05 g /0,05 M/ veratrumsavamidot [11] feloldottam vízfürdőn való melegítés közben 0,3 g káliumkarbonát és 3,5 g 40%-os formaldehydnek 10 ml vízzel készült oldatában. Szobahőfokon 5 órai állás után kivált kristályokat kiszűrtem, kevés vízzel mostam és vacuumexicatorban megszárítottam. Kitermelés: 10 g /94,7%/. Alkoholból szintelen kristályok. Op: 129-133°.

$C_{10}H_{13}O_4N$ /211,10/ Szám.: N 6,63%

Tal. : N 7,00%

7/ 2-phenyl-6,7-diaethoxy-benzo-[e]-1:3-thiazin
[XXX β] /I. eljárás/

1,98 g /0,01 M/ 3,4-diaethoxythiophenolt [XXVIII] és 1,5 g /0,01 M/ N-/methylo/-benzamidot [XXIX] feloldottam hűtés közben 10 ml phosphoroxychloridban, majd vízfürdőn visszafolyású hűtővel ellátott lombikban 30 percig melegítettem. A reakcióelegyet jéggel elbontottam, s a savas elegyet szilárd nátriumkarbonát adagolásával semlegesítettem. A kivált reakcióterméket aethylacetáttal kivontam, az aethylacetátos oldatot szódaoldattal, majd vízzel mostam és kihevített calciumchloridon megszárítottam. Az oldószer ledesztillálása után visszamaradt anyagot 10 ml alkoholban forrón feloldottam és 15 ml telített alkoholos pikrinsavoldattal elegyítettem. A sárga tűs kristályokban kivált pikrátot kihűlés után kiszűrtem. Kitermelés: 0,78 g /14,4%/. Alkoholból sárga radiális tűk. Op: 161-162°, a XXXVI /b/-vegyület gyűrűzárásánál nyert bázis pikrátjával olvadáspontdepressziót nem adott.

8/ 2-/3',4'-dimethoxy-phenyl/-6,7-diaethoxy-benzo-
-[e]-1:3-thiazin [XXXII β] /I. eljárás/

1,98 g /0,01 M/ 3,4-diaethoxythiophenolt [XXVIII] és 1,95 g /0,01 M/ N-/methylo/-veratrum-savamidot [XXXI] feloldottam hűtés közben 15 ml phosphoroxychloridban. További eljárás azonos a 7/-kísérletnél megadottal. A nyers pikrátot 30 ml 2 n nátriumkarbonátoldattal forrón elbontottam és a szabad bázis kristályait forrón kiszűrtem. Aethylacetátban feloldottam, majd szódaoldattal és vízzel mostam mindaddig, amíg a mosófolyadék többé nem színeződött. Az aethylacetátos oldatot kihevített calciumchloridon megszárítottam, az oldószer ledesztillálása után visszamaradt anyagot alkoholból kristályosítottam. Alkoholból finom szintelen tűk. Op: 129-130°. Kitermelés: 1,1 g /29,5%]

$C_{20}H_{23}O_4NS$ /373,24/ Szám.: N 3,76%

Tal.: N 4,00%

9/ N-/3,4-diaethoxy-phenyl-merkaptó-methyl/-
-benzamid [XXXV] előállítása phosphorox-
chloridos kondenzációval

3,96 g /0,02 M/ 3,4-diaethoxythiophenolt [XXVIII]
és 3 g /0,02 M/ N-/methylol/-benzamidot [XXIX] 10 ml
benzolban feloldottam, majd jégűtés és rázogatós közben
5 ml phosphoroxchloridot adtam hozzá. 10 perc állás u-
tán jégre öntve elbontottam, majd a benzolos réteget el-
választás után vízzel mostam és kihevített calciumchlo-
ridon megszárítottam. Az oldószert ledesztilláltam és a
desztillációs maradékot alkoholból kristályosítottam;
szintelen tűk. Op: 114-115°. A sósavas kondenzációval
nyert termékkel olvadáspontdepressziót nem adott. Kiter-
melés: 4,4 g /66.7%/.

10/ 2-phenyl-6,7-dimethoxy-benzo-[e]-1:3-
-thiazin [XXX] /II. eljárás/

3,03 g /0,01 M/ N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptó-
-methyl/-benzamidot [XXXV] 5 ml phosphoroxchloridban
feloldottam. További eljárás azonos a 7/-kísérletnél
megadottal. Alkoholból szintelen radiális tűk. Op: 99-
100°. Kitermelés: 1,01 g /36,5 %/.

$C_{16}H_{15}O_2NS$ /285,18/ Szám.: N 4,91%

Tal. : N 5,23%

Pikrát alkoholból finom sárga tűk. Op: 178-179°
/bomlás közben/.

$C_{22}H_{18}O_9N_4S$ /514,24/ Szám.: N 10,89%

Tal. : N 10,66%

11/ N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptó-methyl/-
-benzamid [XXXVI a]

8,5 g /0,05 M/ 3,4-dimethoxythiophenolt [XVII]
és 6,48 g /0,05 M/ N-/methylol/-benzamidot [XXIX] 20 ml
alkoholban feloldottam, majd 20 ml 16,5%-os sósavas al-
kohollal elegyítettem és 4-5 óráig szobahőfokon állni
hagytam. A kristályosan kivált reakcióterméket kiszűr-
tem, alkoholal mostam és vacuumexicatorban megszári-

tottam. Kitermelés: 14,1 g /93,2%/. Methylalkoholból szintelen lemezek. Op: 86-87°. Ezt a módosulatot csak néhány-szor sikerült izolálni, mivel átalakul a 116-117°-on olvadó módosulattá. Methylalkoholból vagy aethylalkoholból szintelen tük.

$C_{16}H_{17}O_3NS$ /303,20/ Szám.: C 63,33%, H 5,65 %, N 4,62%
Tal. : C 63,49%, H 5,79 %, N 4,69%

12/ N-/3,4-diaethoxy-phenyl-merkaptomethyl/-benzamid [XXXVI b] előállítása sósavas kondenzációval

9,9 g /0,05 M/ 3,4-diaethoxythiophenolt [XXVIII] és 7,48 g /0,05 M/ N-/methylol/-benzamidot [XXIX] 10 ml alkoholban feloldottam, majd 10 ml 16,5%-os sósavas alkohollal elegyítettem. További eljárás azonos a 11/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 13,7 g /83,7%/. Alkoholból szintelen tük. Op: 114,5-115,5°.

$C_{18}H_{21}O_3NS$ /329,23/ Szám.: N 4,25%
Tal. : N 4,44%

13/ N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptomethyl/-ánizssavamid [XXXVI c]

6,33 g /0,03 M/ 3,4-dimethoxythiophenolt [XVII] és 5,4 g /0,03 M/ N-/methylol/-anizssavamidot [26] 20 ml alkoholban feloldottam, majd 15 ml 16,5%-os sósavas alkohollal elegyítettem. További eljárás azonos a 11/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 7,8 g /78%/. Alkoholból finom, szintelen, radiális tük. Op: 124-126°.

$C_{17}H_{19}O_4NS$ /333,22/ Szám.: N 4,21%
Tal. : N 4,54%

14/ N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptomethyl/-veratrumsavamid [XXXVI d]

1,7 g /0,01 M/ 3,4-dimethoxythiophenolt [XVII] és 2,11 g /0,01 M/ N-/methylol/-veratrumsavamidot [XXXI] feloldottam 10 ml alkoholban és 10 ml 16,5%-os sósavas alkohollal elegyítettem. További eljárás azo-

nos a 11/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 3,2 g /88,1%/. Alkoholból apró, szintelen prizmák. Op: 125,5-126,5°.

$C_{18}H_{21}O_5NS$ /363,23/ Szám.: N 3,86%

Tal. : N 3,58%

15/ N-/methylol/-piperonylsavamid [XLII c]

4,95 g /0,03 M/ piperonylsavamidot [11] feloldottam vízfürdön való melegítés közben 0,1 g káliumkarbonát és 2,3 g 40%-os formaldehydnek 10 ml vízzel készült oldatában. További eljárás azonos a 6/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 5,4 g /92,3%/. Vízből szintelen tük. Op: 122-127°.

$C_9H_9O_4N$ /195,07/ Szám.: N 7,18%

Tal. : N 7,04%

16/ N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptomethyl/-piperonylsavamid XXXVI e

3,46 g /0,02 M/ 3,4-dimethoxythiophenolt [XVII] és 3,9 g /0,02 M/ N-/methylol/-piperonylsavamidot [XLII c] feloldottam 15 ml alkoholban és 10 ml 16,5%-os sósavas alkohollal elegyítettem. További eljárás azonos a 11/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 3,46 g /50%/. Alkoholból szintelen, radiális tük. Op: 116-117°.

$C_{17}H_{17}O_5NS$ /347,20/ Szám.: N 4,05%

Tal. : N 4,37%

17/ 2-phenyl-6,7-diaethoxy-benzo-[e]-1:3-thiazin [XXXVII b] /II. eljárás/

3,29 g /0,01 M/ N-/3,4-diaethoxy-phenyl-merkaptomethyl/-benzamidot [XXXVI b] feloldottam 5 ml phosphoroxchloridban. További eljárás azonos a 7/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 0,89 g /28,4%/. Alkoholból szintelen prizmák. Op: 96-97°.

$C_{18}H_{19}O_2NS$ /345,22/ Szám.: N 4,47%

Tal. : N 4,72%

Pikrát alkoholból sárga radiális tük. Op: 161-162°.
 $C_{24}H_{22}O_9N_4S$ /542,24/ Szám.: N 10,32%
Tal. : N 10,05%

18/ 2-/4'-methoxy-phenyl/-6,7-dimethoxy-benzo-
-[e]-1:3-thiazin [XXXVII c] /II. eljárás/
3,33 g /0,01 M/ N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptomethyl/-anizssavamidot [XXXVI c] feloldottam 5 ml phosphoroxchloridban. További eljárás azonos a 7/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 0,05 g /33,5%/. Alkoholból szintelen, radiális tük. Op: 92-93°.

$C_{17}H_{17}O_3NS$ /315,20/ Szám.: N 4,45%
Tal. : N 4,75%

19/ 2-/3',4'-dimethoxy-phenyl/-6,7-dimethoxy-
-benzo-[e]-1:3-thiazin [XXXVII d] /II. eljárás/

11 g /0,03 M/ N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptomethyl/-veratrumsavamidot [XXXVI d] feloldottam 25 ml phosphoroxchloridban. További eljárás azonos a 7/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 1,95 g /18,5 %/. Alkoholból szintelen radiális tük. Op: 122-123°.

$C_{18}H_{19}O_4NS$ /345,22/ Szám.: N 4,07%
Tal. : N 4,48%

Pikrát alkoholból sárga tük. Op: 198-200°/bomlás közben/.

$C_{24}H_{22}O_{11}N_4S$ /574,24/ Szám.: N 9,76%
Tal. : N 10,03%

20/ 2-/3',4'-methylenedioxy-phenyl/-6,7-dimethoxy-
-benzo-[e]-1:3-thiazin [XXXVII e] /II. eljárás/

3,47 g /0,01 M/ N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptomethyl/-piperonylsavamidot [XXXVI e] feloldottam 5 ml phosphoroxchloridban. További eljárás azonos a 7/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 1,15 g /35%/. Al-

koholból nemeszerű tük. Op: 173-173,5°.

$C_{17}H_{15}O_4NS$ /329,18/ Szám.: N 4,62%

Tal. : N 4,26%

21/ N-/3,4-diaethoxy-phenyl-merkapto-methyl/-
-phenylacetylamid [XXXVIII a]

1,98 g /0,01 M/ 3,4-diaethoxythiophenolt [XXVIII]
és 1,65 g /0,01 M/ N-/methylol/-phenylecetsavamidot [27]
feloldottam 5 ml alkoholban, majd 5 ml 16,5 %-os sósavas
alkohollal elegyítettem. További eljárás azonos a 11/-
kísérletnél megadottal. Kitermelés: 2,68 g /74,8%/.
Alkoholból szintelen tük. Op: 128-129°.

$C_{19}H_{23}O_5NS$ /345,20/ Szám.: N 4,06%

Tal.: N 4,37%

22/ N-/methylol/-homoveratrumsavamid

3,9 g /0,02 M/ homoveratrumsavamidot [28] felol-
dottam vízfürdőn való melegítés közben 0,1 g kálium-
karbonát és 1,2 g 40%-os formaldehýdnek 4 ml vízzel ké-
szült oldatában. További eljárás azonos a 6/-kísérlet-
nél megadottal. 30%-os alkoholból szintelen prizmak.
Kitermelés: 2,25 g /50%/. Op: 106-108°.

$C_{11}H_{15}O_4N$ /225,12/ Szám.: N 6,22%

Tal. : N 6,32%

23/ N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkapto-methyl/-
-homoveratrumsavamid [XXXVIII b]

8,5 g /0,05 M/ 3,4-dimethoxythiophenolt [XVII]
és 11,26 g /0,05 M/ N-/methylol/-homoveratrumsavamidot
feloldottam 40 ml alkoholban, majd 20 ml 16,5%-os sósa-
vas alkohollal elegyítettem. További eljárás azonos a
11/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 17,3 g /92%/.
Alkoholból szintelen tük. Op: 118-119°.

$C_{19}H_{23}O_5NS$ /377,24/ Szám.: N 3,72%

Tal. : N 3,97%

24/ N-/3,4-dimethoxy-phenyl-merkaptó-methyl/-
-acetamid [XXXIX]

8,5 g /0,05 M/ 3,4-dimethoxythiophenolt [XVII]
és 4,45 g /0,05 M/ N-/methylol/-acetamidot [29] felol-
dottam 10 ml alkoholban, majd 10 ml 16,5 %-os sósavas
alkohollal elegyítettem. További eljárás azonos a 11/-
kísérletnél megadottal. Kitermelés: 4,3 g /35,9%/. Al-
koholból szintelen lapok. Op: 98-99°.

$C_{11}H_{15}O_3NS$ /241,18/ Szám.: N 5,81%

Tal. : N 6,11%

25/ S-/benzoyl/-3,4-dimethoxythiophenol [XLI a]

8,65 g /0,05 M/ 3,4-dimethoxythiophenolt
[XL a] feloldottam 10 ml pyridinben, majd jeges viz-
zel való hűtés és rázogatózás közben 7 g /0,05 M/ benzoyl-
chloridot adtam hozzá. Fél órai állás után jég és 20%-
os kénsav elegyébe öntöttem, a kivált kristályokat ki-
szűrtem, vízzel mostam és vacuumexicatorban megszári-
tottam. Kitermelés: 13 g /94,8%/. Alkoholból szintelen
lapok. Op: 85-86°.

$C_{15}H_{14}O_3S$ /274,17/ Szám.: C 65,66%, H 5,11%

Tal. : C 65,29%, H 5,23%

26/ 2-/benzoylaminomethyl/-S-/benzoyl/-4,5-di-
methoxy-thiophenol [XLIII a]

27,7 g /0,1 M/ S-/benzoyl/-3,4-dimethoxy-thiophe-
nolt [XLI a] feloldottam hidegen 45 ml phosphoroxi-
chloridban, majd 14,95 g /0,1 M/ N-/methylol/-benzamidot
[XLII a] adtam hozzá és oldódásig rázogattam, miköz-
ben melegedett és sósavgáz fejlődött. Egy órai szoba-
hőfokon való állás után a reakcióelegyet jégre öntöttem,
a kivált kristályokat kiszűrtem, vízzel mostam és vacuum-
exicatorban megszárítottam. Alkoholból nemezszerű tük.
Op: 165-166°. Kitermelés: 26, g /63,8%/.
 $C_{23}H_{21}O_4NS$ /407,24/ Szám.: N 3,44%

Tal.: N 3,38%

27/ 2-/benzoylaminomethyl/-4,5-dimethoxythiophenol

[XLIV a]

20,36 g /0,05 M/ 2-/benzoylaminomethyl/-S-/benzoyl/-4,5-dimethoxythiophenolt [XLVIII a] 6 g nátriumhydroxyd-nak 10 ml vízzel és 60 ml alkohollal készült oldatával oldódásig melegítettem, majd a lugos reakcióelegyet azonnal jég és 20%-os kénsav elegyéhez öntöttem. A kivált kristályokat kiszűrtem és vacuumexiccatorban megszárítottam. Alkoholból halványsárga prizmák. Op: 118-120°. Kitermelés: 13,9 g /91,75%.

$C_{16}H_{17}O_3NS$ /303,21/ Szám.: N 4,62%

Tal. : N 4,66%

28/ 2-phenyl-6,7-dimethoxy-benzo-[e]-1:3-thiazin

[XLV a] /III. eljárás/

3,03 g/0,01 M/ 2-/benzoylaminomethyl/-4,5-dimethoxythiophenolt [XLIV a] feloldottam 6 ml phosphorpxychloridban és vízfürdőn visszafolyáson 30 percig, a sósavgázfejlődés befejeződéséig melegítettem. A reakcióelegyet jégre öntve elbontottam, majd szilárd nátriumkarbonáttal való lugosítás után a kivált kristályokat kiszűrtem és exiccatorban megszárítottam. Alkoholból szintelen radiális tük. Op: 99-100°, az előző eljárásoknál nyert megfelelő vegyülettel nem adott olvadáspontdepressziót. Kitermelés: 2,21 g /77,7%.

Pikrát alkoholból sárga tük. Op: 178-179°, az előző eljárásoknál nyert megfelelő vegyülettel nem adott olvadáspontdepressziót.

$C_{22}H_{18}O_9N_4S$ /514,24/ Szám.: N 10,89%

Tal. : N 10,70%

29/ 2-/benzoylaminomethyl/-S-/benzoyl/-4,5-diaethoxythiophenol [XLIII b]

6,04 g /0,02 M/ S-/benzoyl/-3,4-diaethoxythiophenolt /előállítása a XLI /a/-vegyületnél leírt módon történt. Vizes alkoholból hosszú, szintelen tük. Op: 79-80°.

$C_{17}H_{18}O_3S$ /302,37/ Szám.: S 10,13%, Tal.: S 10,20% /
[XLI b] és 2,99 g /0,02 M/ N-/methylo/-benzamidot
[XLII a] feloldottam 10 ml phosphoroxychloridban. To-
vábbi eljárás azonos a 26/-kísérletnél megadottal. Alko-
holból nemesszerű szintelen tük. Op: 161-162°. Kiterme-
lés: 4,2 g /48,26%.

$C_{25}H_{25}O_4NS$ /435,26/ Szám.: N 3,22%
Tal. : N 2,89%

30/ 2-/benzoylaminomethyl/-4,5-diaethoxythiophenol
[XLIV b]

4,35 g /0,01 M/ 2-/benzoylaminomethyl/-4,5-di-
aethoxythiophenolt [XLIII b] melegítéssel feloldottam
1 g nátriumhydroxydnak 2 ml vízzel és 10 ml alkohollal
készült oldatában. További eljárás azonos a 27/-kísérlet-
nél megadottal. Alkoholból haványsárga prizmák. Op: 155-
162°. Kitermelés: 2,95 g /89,2%.

$C_{18}H_{21}O_3NS$ /331,23/ Szám.: N 4,23%
Tal.: N 4,36%

31/ 2-phenyl-6,7-diaethoxy-benzo-[e]-1:3-thiazin
[XLV b] /III. eljárás/.

3,31 g /0,01 M/ 2-/benzoylaminomethyl/-4,5-di-
aethoxythiophenolt [XLIV b] feloldottam 6 ml phos-
phoroxychloridban. További eljárás azonos a 28/-kísér-
letnél megadottal. Alkoholból szintelen prizmák. Op:
96-97°, az előző eljárásoknál nyert megfelelő vegyület-
tel nem adott olvadáspontdepressziót. Kitermelés: 2,25 g
/71,7%.

Pikrát alkoholból sárga radiális tük. Op: 161-162°.

$C_{24}H_{22}O_9N_4S$ /542,24/ Szám.: N 10,32%
Tal. : N 10,19%

32/ 2-/veratroylaminomethyl/-S-/benzoyl/-4,5-
-dimethoxythiophenol [XLIII c]
5,48 g /0,02 M/ S-/benzoyl/-3,4-dimethoxythiophe-

nolt [XLI a] és 4,42 g /0,02 M/ N-/methylol/-veratrum-savamidot [XLII b] feloldottam 10 ml phosphoroxychloridban. További eljárás azonos a 26/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 6,2 g /66,4%/. Alkoholból szintelen nemezszerű tük. Op: 179,5-180,5°.

$C_{25}H_{25}O_7NS$ /467,26/ Szám.: N 3,07%

Tal. : N 3,08%

33/ 2-/veratroylaminomethyl/-4,5-dimethoxythiophenol [XLIV c]

4,91 g /0,01 M/ 2-/veratroylaminomethyl/-S-/benzoyl/-4,5-dimethoxythiophenolt [XLIII c] melegítéssel feloldottam 1 g nátriumhydroxydnak 2 ml vízzel és 10 ml alkohollal készült oldatában. További eljárás azonos a 27/-kísérletnél megadottal. Alkoholból szintelen nemezszerű tük. Op: 136-138°. Kitermelés: 2,2 g /60,7%/.

$C_{18}H_{21}O_5NS$ /363,23/ Szám.: N 3,86%

Tal. : N 4,01%

34/ 2-/3',4'-dimethoxy-phenyl/-6,7-dimethoxy-benzo-[e]-1:3-thiazin [XLV c] /III.
eljárás/

3,63 g /0,01 M/ 2-/veratroylaminomethyl/-4,5-dimethoxythiophenolt [XLIV c] feloldottam 5 ml phosphoroxychloridban. További eljárás azonos a 28/-kísérletnél megadottal. Alkoholból szintelen radiális tük. Op: 122-123°, az előző eljárásoknál nyert megfelelő vegyülettel nem adott olvadáspontdepressziót. Kitermelés: 1,69 g /49%/.

$C_{18}H_{19}O_4NS$ /345,22/ Szám.: N 4,07%

Tal. : N 4,31%

35/ 2-/veratroylaminomethyl/-S-/benzoyl/-4,5-diaethoxythiophenol [XLIII d]

9,06 g /0,03 M/ S-/benzoyl/-3,4-diaethoxythiophenolt [XLI b] és 6,63 g /0,03 M/ N-/methylol/-veratrum-

savamidot [XLII b] feloldottam 15 ml phosphoroxychloridban. További eljárás azonos a 26/-kísérletnél megadottal. Alkoholból szintelen, nemezszerű tük. Op: 180,5-181°. Kitermelés: 8,3 g /55,8%/.

$C_{27}H_{29}O_6NS$ /495,31/ Szám.: N 2,83%

Tal. : N 2,88%

36/ 2-/veratroylaminomethyl/-4,5-diaethoxythiophenol [XLIV d]

1,25 g /0,0025 M/ 2-/veratroylaminomethyl/-S-/benzoyl/-4,5-diaethoxythiophenolt [XLIII d] melegítéssel feloldottam 0,5 g nátriumhydroxydnak 1 ml vízzel és 5 ml alkohollal készült oldatában. Továbbiceljárás azonos a 27/-kísérletnél megadottal. Alkoholból szintelen radiális prizmák. Op: 131-132°. Kitermelés: 0,8 g /81,7%/.

$C_{20}H_{25}O_5NS$ /391,26/ Szám.: N 3,58%

Tal. : N 3,87 %

37/ 2-veratroyl-6,7-diaethoxy-benzo-[e]-1:3-thiazin [XLV d] /III. eljárás/

1,95 g /0,005 M/ 2-/veratroylaminomethyl/-4,5-diaethoxythiophenolt [XLIV d] feloldottam 3 ml phosphoroxychloridban. További eljárás azonos a 28/-kísérletnél megadottal. Alkoholból szintelen tük. Op: 129-130°, az előző eljárásoknál nyert megfelelő vegyülettel nem adott olvadáspontdepressziót. Kitermelés: 1,48 g /79,5%/.

$C_{20}H_{23}O_4NS$ /373,24/ Szám.: N 3,76%

Tal. : N 3,96%

38/ 2-/piperonylaminomethyl/-S-/benzoyl/-4,6-dimethoxythiophenol [XLIII e]

5,48 g /0,02 M/ S-/benzoyl/-3,4-dimethoxythiophenolt [XLI a] és 3,9 g /0,02 M/ N-/methylol/-piperonylsavamidot feloldottam 10 ml phosphoroxychloridban. További eljárás azonos a 26/-kísérletnél megadottal.

alkoholból szintelen, nemezszerű tük. Op: 146-147°. Kitermelés: 5,5 g /61%/.

$C_{24}H_{21}O_6NS$ /451,23/ Szám.: N 3,11%

Tal. : N 3,16%

39/ 2-/piperonylaminomethyl/-4,5-dimethoxythiophenol

[XLIV e]

4,51 g /0,01 M/ 2-/piperonylaminomethyl/-S-/benzoyl/-4,5-dimethoxythiophenolt [XLIII e] melegítéssel feloldottam 1,5 g nátriumhydroxydnak 2 ml vízzel és 20 ml alkohollal készült oldatában. További eljárás azonos a 27/-kísérletnél megadottal. Alkoholból szintelen prizmak.

Op: 165-168°. Kitermelés: 2,92 g /84,21%/.

$C_{17}H_{17}O_5NS$ /347,20/ Szám.: N 4,03%

Tal. : N 4,03%

40/ 2-piperonyl-6,7-dimethoxy-benzo-[e]-1:3-

-thiazin [XLV e] /III. eljárás/

1,74 g /0,005 M/ 2-/piperonylaminomethyl/-4,5-dimethoxythiophenolt [XLIII e] feloldottam 3 ml phosphoroxchloridban. További eljárás azonos a 38/-kísérletnél megadottal. Alkoholból szintelen, nemezszerű tük. Op: 173-174°, az előző eljárásoknál nyert megfelelő vegülettel nem adott olvadáspontdepressziót. Kitermelés: 1,4 g /84,8%/.

$C_{17}H_{15}O_4NS$ /329,18/ Szám.: N 4,62 %

Tal. : N 4,76 %

41/ 2-phenyl-6,7-dimethoxy-benzo-[e]-1:3-

thiazin [XLV a] előállítás a XLIII /a/-vegyületből

2,04 g /0,005 M/ 2-/benzoylaminomethyl/-S-/benzoyl/-4,5-dimethoxythiophenolt [XLIII a] feloldottam 5 ml phosphoroxchloridban. További eljárás azonos a 7/-kísérletnél megadottal. A nyersterméket feloldottam forrón alkoholban és 10 ml forró, telített pikrinsavoldatot ad-

tan hozzá. A kivált pikrát kristályokat kiszűrtem és megszárítottam/ 0,75 g/. Alkoholból sárga radiális tük. Op: 178-179° /bomlás közben/, az előző eljárásoknál nyert megfelelő vegyülettel nem adott olvadáspontdepressziót.

$C_{22}H_{18}O_9N_4S$ /514,29/ Szám.: N 10,89%

Tal. : N 10,70%

42/ Acetamido-methyl/-/3,4-dimethoxy-6-benzamido-methyl-phenyl/-sulfid [XLVII]

2,41 g /0,01 M/ N-/3,4-dimethoxyphenyl-merkaptó-methyl/-acetamidot [XXXIX] és 1,49 g /0,01 M/ N-/methylol/-benzamidot [XLII a] feloldottam hidegen 6 ml phosphoroxchloridban. 5 óráig szobahőfokon állni hagytam, majd a reakcióelegyet jégre öntve elbontottam, a reakcióterméket aethylacetáttal extraháltam, az aethyl-acetátos oldatot vízzel mostam, majd kihevített calcium-chloridon megszárítottam. Az oldószer ledesztillálása után a maradékot alkoholból kristályosítottam. Szintelen tük. Op: 174-175°. Kitermelés: 2,5 g /66,6 %/.

$C_{19}H_{22}O_4N_2S$ /374,44/ Szám.: N 7,47%

Tal. : N 7,53%

43/ 2-phenyl-6,7-dimethoxy-benzo-[e]-1:3-thiazin
[XXXVII a] előállítása a XLVII-sulfid
gyűrűzárásával

1,87 g /0,005 M/ /acetamido-methyl/-/3,4-dimethoxy-6-benzamido-methyl-phenyl/-sulfidot [XLVII] feloldottam 5 ml phosphoroxchloridban. További eljárás azonos a 7/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 0,95 g /37%/pikrát. Alkoholból sárga radiális tük. Op: 178-179° /bomlás közben/, az előző eljárásoknál nyert megfelelő vegyülettel nem adott olvadáspontdepressziót.

44/ Sósavas-acetamido-thio-/3,4-dimethoxy-phenyl/-
-aether [LII a]

3,46 g /0,02 M/ 3,4-dimethoxythiophenolt [XL]
és 0,82 g /0,02 M/ acetonitrilt [LI a] feloldottam

10 ml absolut aetherben. Száraz sósavgázzal telítettem jéggel való hűtés közben. Egy napig 0° -on tartottam, majd a kivált szintelen, radiális tűs kristályokat kiszűrtem és vacuumexiccatorban megszárítottam. Kitermelés 4,6 g /92,9 %/. Hygroskopos kristályok. Op: $65-75^{\circ}$ /bomlás közben/.

$C_{10}H_{14}O_2NSCl$ /247,63/ Szám.: N 5,66%
Tal. : N 5,26%

45/ Sósavas-benzimido-thio-/3,4-dimethoxy-phenyl/-
-aether [LII b]

3,46 g /0,02 M/ 3,4-dimethoxythiophenolt [XL] és 2,06 g /0,02 M/ benzonitrilt [LI b] feloldottam 10 ml absolut aetherben. További eljárás azonos a 44/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 5,16 g /94,5%/. Halványsárga radiális tűk, Op: $175-177^{\circ}$ /bomlás közben/.

Analízis céljából nátriumhidrogénkarbonáttal felszabadított imino-thioaether, aetherből szintelen priz-
mákban kristályosodott. Op: $93-94^{\circ}$.

$C_{15}H_{15}O_2NS$ /273,18/ Szám.: N 5,13%
Tal. : N 4,90%

46/ Sósavas-phenylacetimido-thio-/3,4-dimethoxy-
-phenyl/-aether [LII c]

3,46 g /0,02 M/ 3,4-dimethoxythiophenolt [XL c] és 2,34 g /0,02 M/ phenylacetitrilt [LI c] feloldottam 10 ml absolut aetherben. További eljárás azonos a 44/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 4,8 g /74,4%/. Szintelen, radiális tűk. Op: $113-118^{\circ}$ /Bomlás közben/.

$C_{16}H_{18}O_2NSCl$ /323,66/ Szám.: N 4,33%
Tal. : N 4,13%

47/ Sósavas-3,4-dimethoxy-benzimido-thio-
-/3',4'-dimethoxy-phenyl/-aether [LII d]

3,46 g /0,02 M/ 3,4-dimethoxythiophenolt [XL d]
és 3,26 g /0,02 M/ veratronitrilt [LI d] feloldot-
tam 10 ml absolut aetherben. További eljárás azonos
a 44/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 5,7 g
/77,2%/. Halványsárga radiális tük.

Analizis céljából előállított szabad imino-thio-
aether, aetherből szintelen prizmákban kristályosodik.
Op: 116-117°.

$C_{17}H_{19}O_4NS$ /333,21/ Szám.: N 4,20%
Tal. : N 3,86%

48/ Sósavas-benzimido-thio-/3,4-diaethoxy-
-phenyl/-aether [LII e]

5,95 g /0,03 M/ 3,4-diaethoxythiophenolt [XL e]
és 3,09 g /0,03 M/ benzonitrilt [LI e] feloldottam
15 ml absolut aetherben. További eljárás azonos a
44/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 9,6 g /97,7%/.
Halványsárga radialis tük. Op: 110-125° /bomlás közben/.

Analizis céljából előállított szabad imino-thio-
-aether, aetherből szintelen prizmákban kristályosodott.
Op: 102-104°.

$C_{17}H_{19}O_2NS$ /291,21/ Szám.: N 4,81%
Tal. : N 4,62%

49/ Sósavas-3,4-dimethoxy-benzimido-thio-/3',4'-
-diaethoxyphenyl/-aether [LII f]

5,95 g /0,03 M/ 3,4-diaethoxythiophenolt [XL f]
és 4,89 g /0,03 M/ veratronitrilt [LI f] feloldot-
tam 15 ml absolut aetherben. További eljárás azonos a
44/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 5,6 g /53,3%/.
Halványsárga radiális tük.

Analizis céljából előállított szabad imino-thio-
-aether, aetherből szintelen prizmákban kristályosodott.
Op: 103-104°.

$C_{19}H_{23}O_4NS$ /351,24/ Szám.: N 3,99%
Tal. : N 4,15%

50/ Sósavas-4-carbaethoxy-benzimido-thio-/3',4'-
-dimethoxyphenyl/-aether [LII g]

3,46 g /0,02 M/ 3,4-dimethoxythiophenolt [XL g]
és 3,50 g /0,02 M/ 4-carbaethoxy-benzonitrilt [LI g]
feloldottam 10 ml absolut aetherben. További eljárás
azonos a 44/-kísérletnél megadottal. Kitermelés: 5,3 g
/69,5%/. Halványsárga prizmak.

Analízis céljából előállított szabad imino-thio-
-aether, aetherből szintelen prizmából kristályosodott.
Op: 111-112°.

C₁₈H₁₉O₄NS /347,21/ Szám.: N 4,04 %
Tal. : N 4,20 %

51/ 2-phenyl-6,7-dimethoxy-benzo-[e]-1:3-thiazin
[LIII b] /IV. eljárás/

1,56 g /0,005 M/ sósavas-benzimido-thio-/3,4-
-dimethoxy-phenyl/-aethert [LII b] és 0,3 g /0,01 M/
paraformaldehidot feloldottam 5 ml phosphoroxychlorid-
ban. További eljárás azonos a 7/-kísérletnél megadottal.
A nyersterméket feloldottam forrón alkoholban és 5 ml
forró, telített pikrinsavoldatot adtam hozzá. A kivált
pikrát kristályokat kiszűrtem és megszáritottam /0,58 g,
22,6%/. Alkoholból sárga radiális tük. Op: 178-179°/bom-
lás közben/, az előző eljárásoknál nyert megfelelő ve-
gyülettel nem adott olvadáspontdepressziót.

A pikrátból nátriumkarbonát oldattal melegen fel-
szabadítottam a bázist. Alkoholból szintelen radiális
tük. Op: 99-100°, az előző eljárásoknál nyert megfelelő
vegyülettel nem adott olvadáspontdepressziót.

52/ 2-/4'-carbaethoxy-phenyl/-6,7-dimethoxy-benzo-
-[e]-1:3-thiazin [LIII g]

3,82 g /0,01 M/ sósavas-4-carbaethoxy-benzimido-
-thio-/3',4'-dimethoxy-phenyl/-aethert [LII g] és 0,6 g
/0,02 M/ paraformaldehidot feloldottam 5 ml phosphorox-
chloridban. További eljárás azonos az 51/-kísérletnél meg-
adottal. Kitermelés: 0,72 g /12,2%/. pikrát. Alkoholból



narancssárga tük. Op: 163-164°.

$C_{25}H_{22}O_{11}N_4S$ /586,24/ Szám.: N 9,56%

Tal. : N 9,15%

Pikrátból felszabadított bázis alkoholból szintelen lemezeket képez. Op: 139-140°.

$C_{19}H_{19}O_4NS$ /337,21/ Szám.: N 4,16%

Tal. : N 4,06%

53/ 2-phenyl-4-oxo-6,7-dimethoxy-benzo-[e]-1:3-
-thiazin [LXVI a] előállítása oxydációval.

2,85 g /0,01 M/ 2-phenyl-6,7-dimethoxy-benzo-[e]-1:3-thiazint [LXV a] feloldottam 10 ml jégcetben, majd jeges vízzel való hűtés és rázogatózás közben 1,35 g chromtrioxyd 1 ml vízzel és 2 ml jégcettel készült oldatát hozzáadtam. A chromsavoldattal való elegyítéskor a thiazinbázis chromsavas sója csapadék alakjában azonnal kicsapódik. Az egyidőben meginduló oxydáció következtében azonban a reakcióelegy gyorsan melegszik és a csapadék oldódik. 10 perc múlva a reakcióterméket vízbe öntve kicsaptam és aethylacetáttal extraháltam. Az aethylacetátos oldatot vízzel mostam, kihevített calciumchloridon megszáritottam és az oldószert ledesztilláltam. A maradék alkoholból kétszer kristályosítva, halványsárga, nemezszerű tük. Op: 189-190°. Kitermelés: 0,8 g /26,8%/. Az alkoholos anyalugból 0,5 g változatlan kiindulási anyagot lehetett pikrát alakban izolálni.

$C_{16}H_{13}O_3NS$ /299,32/ Szám.: C 64,20%, H 4,38%, N 4,68%, S 10,73%

Tal. : C 63,80%, H 4,37%, N 5,02%, S 10,93%

54/ 2-/3',4'-dimethoxy-phenyl/-4-oxo-6,7-dimethoxy-
-benzo-[e]-1:3-thiazin [LXVI b] előállítása
oxidációval

0,86 g /0,0025 M/ 2-/3',4'-dimethoxy-phenyl/-6,7-dimethoxy-benzo-[e]-1:3-thiazint [LXV b] feloldottam 5 ml jégcetben, majd 0,4 g chromtrioxyd 0,5 ml vízzel és 5 ml jégcettel készült oldatával oxydáltam. További eljárás azonos az 53/-kísérletnél megadottal. Alkoholból

halványsárga tük. Op: 217-218°. Kitermelés: 0,25 g /27,8%/.

$C_{18}H_{17}O_5NS$ /359,38/ Szám.: CH_3O 35,97%

Tal. : CH_3O 35,70%

55/ 2-phenyl-4-oxo-6,7-diaethoxy-benzo-[e]-1:3-
-thiazin [LXVI c] előállítás oxidációval

1,73 g /0,005 M/ 2-phenyl-6,7-diaethoxy-benzo-[e]-
-1:3-thiazint [LXV c] feloldottam 10 ml jégcetben, majd
0,7 g chromtrioxyd 1 ml vízzel és 5 ml jégcettel készült
oldatával oxidáltam. További eljárás azonos az 53/-kísér-
letnél megadottal. Alkoholból halványsárga tük. Op: 154-
155°. Kitermelés: 0,52 g /31,7%/.

$C_{18}H_{17}O_3NS$ /327,38/ Szám.: C_2H_5O 27,55%

Tal. : C_2H_5O 27,70%

56/ 4,5-dimethoxy-thiosalicylsav [LXVIII a]

9,6 g /0,05 M/ 6-amino-veratrumsavat [LXVII a] [21]

feloldottam 100 ml víz és 10 ml cc sósav elegyében, majd
az oldat hőmérsékletét 60°-on tartva, keverés közben 3,45 g
/0,05 M/ nátriumnitritnek 15 ml vízzel készült oldatát
hozzáadtam. Ezután 0°-on egy óráig tovább kevertem, majd
alábbi módon készült lugos nátriumdisulfid oldathoz adtam
állandó keverés közben. 13 g kristályos nátriumsulfid 15 ml
vízzel készült oldatát 1,73 g kénporral feloldódásig mele-
gitettem. Ezután 2,11 g nátriumhydroxyd 100 ml vízzel ké-
szült oldatát és végül 50 g zuzott jeget adtam hozzá. 3
óráig, a nitrogénfejlődés megszűnéséig szobahőmérsékleten
kevertem, majd utána cc. sósavval megsavanyítottam. A ki-
csapódott reakcióterméket kiszűrtem, vízzel való mosás u-
tán a nyers reakcióterméket hig szódaloldatban melegítéssel
feloldottam. Csontszénét adva hozzá, az oldatot megszűrtem
és cc. sósavval megsavanyítva a reakcióterméket ismét ki-
csaptam, kiszűrtem és vízzel mostam. Az így nyert nedves
anyagot 50 ml jégcetben suspendáltam és 2 g zinkpor hoz-
záadása után 3 óráig visszafolyáson tartottam. Kihülés
után centrifugáltam, s a szilárd részt 10 g nátriumhidro-
xydnak 50 ml vízzel készült oldatával 15 percig forraltam.

A csapadék kiszűrése után a lugos oldatot sósavval megsavanyítottam. A kristályos terméket kiszűrtem, vízzel mostam és megszárítottam. Kitermelés: 4,6 g /43%/. Alkoholból szintelen tük. Op: 184-185° /gyorsan hevítve/.

$C_9H_{10}O_4S$ /214,23/ Szám.: C 50,45%, H 4,70%

Tal. : C 50,75%, H 4,63%

57/ 4,4',5,5'-tetramethoxy-diphenyldisulfid-2,2'-dicarbonsav [LXIX a]

4,3 g /0,02 M/ 4,5-dimethoxy-thiosalicylsavat [LXVIII a] 25 ml alkoholban feloldottam és addig adtam hozzá telített alkoholos jóoldatot, amíg az oldatot éppen barnára színezte. Rövid ideig állni hagytam, majd a reakcióterméket vízzel kicsaptam, a kivált kristályokat kiszűrtem és kevés 50%-os alkohollal mostam. 105°-on szárítottam. Kitermelés: 3,95 g /92,6%/. Alkoholból szintelen tük. Op: 248-250°.

$C_{18}H_{18}O_8S_2$ /426,44/ Szám.: C 50,70%, H 4,27%

Tal. : C 51,05%, H 4,63%

58/ 4,4',5,5'-tetramethoxy-diphenyldisulfid-2,2'-dicarbonsavchlorid [LXX a]

8,52 g /0,02 M/ 4,4',5,5'-tetramethoxy-diphenyldisulfid-2,2'-dicarbonsavat [LXIX a] feloldottam 4 g /0,04 M/ káliumhydrogénkarbonát 30 ml vízzel készült oldatában vízfürdőn való melegítéssel, majd szárazra pároltam és 105°-on szárítottam. A száraz, finoman elporított káliumsót 50 ml benzolban felfuspendáltam és apránként 10 g thionylchloridot adtam hozzá. Ezután 30 percig visszafolyású hűtővel ellátott lombikban forraltam, majd az oldószert és a thionylchlorid feleslegét ledesztilláltam. A kihüléskor átkristályosodó maradékot 15-20 ml petrolaetherrel szűrőre vittem. Benzolból /csontszén/ sárga tük. Op: 147-148°. Kitermelés: 7,2 g /77,7%/.

$C_{18}H_{16}O_6S_2Cl_2$ /463,35/ Szám.: S 13,83%

Tal. : S 13,72%

59/ 4,4',5,5'-tetramethoxy-diphenyldisulfid-2,2'-dicarbonsavamid [LXXI a]

6,95 g /0,015 M/ 4,4',5,5'-tetramethoxy-diphenyldisulfid-2,2'-dicarbonsavchloridot [LXX a] 60 ml benzolban feloldottam és száraz ammóniagázzal telítettem. Az oldószer ledesztillálása után a kristályos maradékot vízzel szűrőre vittem, majd megszáritottam. Kitermelés: 5,2 g /81,8%/. Alkoholból szintelen tük. Op: 221-223°.

$C_{18}H_{20}O_6N_2S_2$ /424,28/ Szám.: N 6,60%/

Tal. : N 6,90%

60/ 4,5-dimethoxy-thiosalicylsavamid [LXXII a]

4,24 g /0,01 M/ 4,4',5,5'-tetramethoxy-diphenyldisulfid-2,2'-dicarbonsavamidot [LXXI a] felsuspendáltam 20 ml jégecetben és 1 g zinkpor hozzáadása után 1 óráig visszafolyású hűtővel ellátott lombikban melegítettem vízfürdön. A reakcióelegyet 100 ml 5%-os sósavba öntöttem, s a kristályosan kivált reakcióterméket kiszűrtem, vízzel való mosás után megszáritottam. Kitermelés: 2,55 g /59,8%/. Alkoholból halványsárga tük. Op: 169-170° /gyorsan hevítve/.

$C_9H_{11}O_3NS$ /213,24/ Szám.: N 6,57%

Tal. : N 6,40%

61/ S-/benzoyl/-4,5-dimethoxy-thiosalicylsavamid
[LXXIV a]

2,13 g /0,01 M/ 4,5-dimethoxy-thiosalicylsavamidot [LXXII a] 8 ml absolut pyridinben feloldottam és apránként 1,4 g /0,01 M/ benzoylchloridot adtam hozzá. 30 percnyi állás után keverés közben kevés jeget tartalmazó híg kénsavba öntöttem s a kristályosan kivált reakcióterméket kiszűrtem, vízzel mostam és száritottam. Alkoholból szintelen tük. Op: 179-180°. Kitermelés: 2,3 g /72,5%/.

$C_{16}H_{15}O_4NS$ /317,18/ Szám.: N 4,42%

Tal. : N 4,26%

62/ 2-phenyl-4-oxo-6,7-dimethoxy-benzo[e]-1:3-
-thiazin [LXXV a]

1,59 g /0,005 M/ S-/benzoyl/-4,5-dimethoxy-thiosalicylsavamidot [LXXIV a] 20 ml absolut xyloolban feloldottam és paraffinfürdőről lassu száraz sósavgáz-áram bevezetése közben a xyloolnak 2/3-részt lassan ledesztilláltam. Ekkor, a sósavgáz bevezetésének megszüntetése után, az oldószert vacuumban ledesztilláltam. A desztillációs maradékot benzolban feloldottam, n nátriumhydroxyddal kiráztam, vízzel mostam és kihevített calciumchloridon megszárítottam. Az oldószert ledesztillálása után a desztillációs maradék alkoholból kristályosítva halványsárga nemezszerű tük. Op: 189-190°, az oxydációval nyert anyaggal olvadáspontdepressziót nem adott. Kitermelés: 0,8 g /53,6%/.

$C_{16}H_{13}O_3NS$ /299,32/ Szám.: N 4,68%

Tal. : N 4,92%

63/ S-/veratroyl/-4,5-dimethoxy-thiosalicylsav-
amid [LXXIV b]

1,07 g /0,005 M/ 4,5-dimethoxy-thiosalicylsavamidot [LXXII a] feloldottam 4 ml absolut pyridinben és 1 g /0,005 M/ veratroylchloridot [LXXIII b] 2 ml absolut pyridinben feloldva hozzáadtam. További eljárás azonos a 61/-kísérletnél megadottal. Alkoholból szintelen, radiális tük. Op: 178-179°. Kitermelés: 1,3 g /68,9%/.

$C_{18}H_{19}O_6NS$ /377,39/ Szám.: N 3,71%

Tal. : N 3,64%

64/ 2-/3',4'-dimethoxyphenyl/-4-oxo-6,7-dimethoxy-
-benzo[e]-1:3-thiazin [LXXV b]

0,95 g /0,0025 M/ S-/veratroyl/-4,5-dimethoxy-thiosalicylsavamidot [LXXIV b] 25 ml absolut xyloolban melegítéssel feloldottam. További eljárás azonos a 62/-kísérletnél megadottal. Alkoholból sárga, radiális tük. Op: 217-218°, az oxydációval nyert anyaggal olvadáspontdepressziót nem adott. Kitermelés: 0,4 g /45%/.

$C_{18}H_{17}O_5NS$ /359,38/ Szám.: N 3,89%

Tal. : N 3,65%

65/ 3,4-diaethoxy-benzaldehyd [LXXVII]

41,5 g /0,25 M/ o-diaethoxybenzolt [LXXVI] ,
45 g /0,33 M/ N-formyl-methylanilint és 51 g /0,33 M/
phosphoroxychloridot vízfürdőn visszafolyós hűtővel el-
látott lombikban 90 percig melegítettem. Ezután a még
meleg reakcióelegyet 50 ml vízbe öntöttem és 200 ml
aetherrel extraháltam. Az aetheres oldatot vízzel mos-
tam, majd 40 g náatriumbisulfit 120 ml vízzel készült
oldatával rázógéppel három óráig ráztam. A vizes fázist
elválasztás után szilárd náatriumkarbonáttal melegen el-
bontottam, s a felszabadult aldehydet aetherrel extrahál-
tam. Az aetheres részt vízzel való mosás után kihevített
calciumchloridon megszáritottam, majd az oldószert le-
desztilláltam. A maradékot vacuumban desztilláltam.
Fp₈: 139-140°, szintelen olaj. Kitermelés: 26,6 g /52%/.

$n_{21,50}^D$: 1,557, $d_{21,50}$: 1,101. Szám.: R_M 56,43

Tal. : R_M 56,80

C₁₁H₁₄O₃ /194,22/ Szám.: C₂H₅O 46,40%

Tal. : C₂H₅O 46,05%

Káliumpermanganáttal 3,4-diaethoxybenzoesavvá
oxydálódott. Op: 164-165°, autentikus készítménnyel [30]
olvadáspontdepressziót nem adott.

66/ 6-nitro-3,4-diaethoxy-benzaldehyd [LXXVIII]

38,8 g /0,2 M/ 3,4-diaethoxy-benzaldehydet [LXXVII]
jeges vízzel való hűtés és rázogtatás közben 60,5 g cc.
salétromsavval /fs: 1,42/ elegyeittem. Az átkristályo-
sodó reakcióelegyet vízzel való higitás után szűrőre
vittem, vízzel mostam és szárítottam. Alkoholból havány-
sárga tük. Op: 95-96°. Kitermelés: 43 g /90%/.

C₁₁H₁₃O₅N /239,21/ Szám.: N 5,86%

Tal. : N 6,10%

67/ 6-nitro-3,4-diaethoxy-benzoésav [LXXIX]

23,9 g /0,1 M/ 6-nitro-3,4-diaethoxy-benzaldehydet [LXXVIII] 12 g nátriumhydroxid 200 ml vízzel készült oldatával vízfürdön való melegítés és keverés közben, apránként 80 g káliumpermanganát 60 ml vízzel készült oldatát adagoltam. A melegítést és a keverést addig folytattam, amíg a permanganát színe eltűnt. A mangániszaptól forrón megszűrte oldatot cc. sósavval megsavanyítottam és a kihűlés után kivált kristályokat kiszűrtem, vízzel mostam. A nedves reakcióterméket nátriumkarbonát-oldatban feloldottam, csontszén hozzáadása után megszűrtem és cc. sósavval megsavanyítottam. A kristályokat kiszűrtem, vízzel mostam és megszáritottam. Kitermelés: 12,1 g /47,5%/. Benzolból szintelen, nemezszerű tük. Op: 142-143°, autentikus készítménnyel [24] olvadáspontdepresziót nem adott.

$C_{11}H_{13}O_6N$ /255,21/ Szám.: N 5,49%

Tal. : N 5,77%

68/ 6-amino-3,4-diaethoxy-benzoésav [LXVII b]

11,95 g /0,05 M/ 6-nitro-3,4-diaethoxy-benzoésavat [LXXIX] 250 ml alkoholban feloldottam és 0,05 g palládiumcsontszén katalizátor hozzáadása után 50°-on, atmoszférikus nyomáson hidrogénnel katalytikusan redukáltam. A megszűrte oldat bepárlásával 10,1 g /90,2%/ nyerterméket nyertem. Alkoholból szintelen prizmak. Op: 135-136°/bomlás közben/. Alkoholos oldata kékes színben fluoreszkál.

$C_{11}H_{15}O_4N$ /225,23/ Szám.: N 6,22%

Tal. : N 6,36%

69/ 4,5-diaethoxy-thiosalicylsav [LXVIII b]

9 g /0,04 M/ 6-amino-3,4-diaethoxy-benzoésavból [LXVII b] az 53/-kísérletnél megadott módon, 4 g /41,3%/ 4,5-diaethoxy-thiosalicylsavat nyertem. Alkoholból szintelen, radiális tük. Op: 202-203° /gyorsan hevítve/.

$C_{11}H_{14}O_4S$ /242,28/ Szám.: S 13,20%

Tal. : S 13,05%

70/ 4,4',5,5'-tetraaethoxy-diphenyldisulfid-2,2'-dicarbonsav [LXIX b]

3,63 g /0,015 M/ 4,5-diaethoxy-thiosalicylsavból [LXVIII b] az 54/-kísérletnél megadott módon, 3,1 g /89,4%/ disulfidot nyertem. Alkoholból szintelen tük. Op: 239-240°.

$C_{22}H_{26}O_8S_2$ /462,55/ Szám.: S 13,88%
Tal.: S 13,95%

71/ 4,4',5,5'-tetraaethoxy-diphenyldisulfid-2,2'-dicarbonsavchlorid [LXX b]

9,25 g /0,02 M/ 4,4',5,5'-tetraaethoxy-diphenyldisulfidból [LXIX b], az 55/-kísérletnél megadott módon, 7,4 g /71,3%/ savchloridot nyertem. Benzol-petrolaether elegyből halványsárga tük. Op: 106-109°.

$C_{22}H_{24}O_6S_2Cl_2$ /519,45/ Szám.: S 12,35%
Tal.: S 12,59%

72/ 4,4',5,5'-tetraaethoxy-diphenyldisulfid-2,2'-dicarbonsavamid [LXXI b]

5,19 g /0,01 M/ 4,4',5,5'-tetraaethoxy-diphenyldisulfid-2,2'-dicarbonsavchloridból [LXX b], az 56/-kísérletnél megadott módon, 4 g /83,5%/ savamidot nyertem. Benzolból szintelen tük. Op: 219-220°.

$C_{22}H_{28}O_6N_2S_2$ /480,56/ Szám.: N 5,83%
Tal.: N 5,62%

73/ 4,5-diaethoxy-thiosalicylsavamid [LXXII b]

3,61 g /0,0075 M/ 4,4',5,5'-tetraaethoxy-diphenyldisulfid-2,2'-dicarbonsavamidból [LXXI b], az 57/-kísérletnél megadott módon, 2,5 g /71,2%/ 4,5-diaethoxy-thiosalicylsavamidot nyertem. Alkoholból szintelen lemezek. Op: 160-161°.

$C_{11}H_{15}O_3NS$ /241,29/ Szám.: N 5,81%
Tal.: N 5,72%

74/ S-/benzoyl/-4,5-diaethoxy-thiosalicylsavamid
[LXXIV c]

2,41 g /0,01 M/ 4,5-diaethoxy-thiosalicylsavamidból [LXXII b] és 1,4 g /0,01 M/ benzoylchloridból, az 58/-kísérletnél megadott módon, 2,14 g /62%/ S-benzoylvegyületet nyertem. Alkoholból szintelen, radiális tük. Op: 179-180°.

C₁₈H₁₉O₄NS /345,40/ Szám.: N 4,55%

Tal. : N 4,43%

75/ 2-phenyl-4-oxo-6,7-diaethoxy-benzo-[e]-1:3-
-thiazin [LXXV c]

1,73 g /0,005 M/ S-/benzoyl/-4,5-diaethoxy-thiosalicylsavamidból [LXXIV c], az 59/-kísérletnél megadott módon, 0,9 g /55%/, 2-phenyl-4-oxo-6,7-diaethoxy-benzo-[e]-1:3-thiazint nyertem. Alkoholból halványsárga tük. Op: 154-155°, az oxydációval nyert anyaggal olvadáspontdepressziót nem adott.

C₁₈H₁₇O₃NS /327,38/ Szám.: N 4,28%

Tal. : N 4,01%

ÖSSZEFOGLALÁS

N-/methylol/-benzamidok és 3,4-dialkoxy-thiophenolok phosphoroxychloriddal melegítve 2-aryl-benzo-[e]-1:3-thiazingyűrűt zárnak. Azonos vegyületek keletkeznek az N-/methylol/-benzamidok és 3,4-dialkoxythiophenolok kondenzációjánál nyert N-/3,4-dialkoxy-aryl-merkaptomethyl/-benzamid származékok phosphoroxychlorid jelenlétében végzett gyűrűzárásakor is. Azonban a savamidthioaetherek gyűrűzárásánál nem a várt 4-aryl-származékok képződnek. Ezt igazolja a 2-/aroylaminomethyl/-4,5-dialkoxythiophenolok gyűrűzárásánál nyert 2-aryl-benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékokkal való azonosságuk.

2-aryl-benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékok keletkeznek sósavas iminothioaetherek és paraformaldehid phosphoroxychlorid jelenlétében végzett gyűrűzárásánál is.

Az előállított 6-7-dialkoxy-2-aryl-benzo-[e]-1:3-thiazinbázisok 7-alkoxy csoportja a synthesisek alapján 5-helyzetű is lehet. Az alkoxy-csoport helyzetének igazolása végett a benzthiazinbázisokat 4-oxo-származékokká oxydálta, majd áttekinthető synthesissel felépítette. Utóbbi célból a 6,7-dialkokyszármazékokat P s c h o r r és S u m m e r m a n n által igazolt szerkezetű 6-nitro-veratrumaldehydből, illetve 6-nitro-3,4-diaethoxy-benzaldehydből kiindulva előbb a szerves kémia klasszikus módszereivel 3-aroyl-thio-salicylsavamid-származékokat állította elő, majd B ö h m e és S c h m i d t szerint

4-oxo-benzthiazinszármazékokká gyűrűzárta. E vegyületek a benzthiazinbázisok oxydációjával nyert termékekkel azonosaknak bizonyultak. Az áttekinthető synthesissel és oxydációval nyert termékek azonossága kizárja a kérdéses alkoxycsoport 5-helyzetét.

Az előállított 2-aryl-benzo-[e]-1:3-thiazinszármazékok határozottan spasmolitikus hatásuak.

IRODALOM

- 1/ Vinkler, E.: J. pr. Chem., 159, 115 /1941/
- 2/ Vinkler, E. - Klivényi, F.: Magyar kém. F. 57, 161 /1951/
- 3/ Pucher, G.W. - Johnson, T.B.: J. Am. Chem. Soc., 44,
817 /1922/
- 4/ Vinkler, E. - Szabó, J.: Magyar Kém. F., 60, 55 /1954/
- 5/ Schneider, W.: Ann. d. Chem., 386, 332 /1912/
- 6/ Vinkler, E.: szóbeli közlése.
- 7/ Ebel, Fr.: D.R.P. 614196; C., 1935 II. 2170
- 8/ Ingram, J.S. - McClelland, E.W.: J. Chem. Soc., 63,
764 /1947/
- 9/ Vinkler, E. - Szabó, J.: Acta Chim. Hung., 6, 323 /1955/
- 10/ Einhorn, A. - és munkatársai: Ann. d. Chem., 343,
223 /1905/
- 11/ Shriner, R.L. - Fuson, C.R.: The Syst. Identification
of Org. Comp. III. ed. /New York, London/
1948. 157 és 225. old.

- 12/ Einhorn, A. - és munkatársai: l. c. 250.
- 13/ Hurd, C.D. - Greengard, H.: J. Am. Chem. Soc., 52,
3356 /1930/
- 14/ C., 1940, II. 2412.
- 15/ Autenrieth, W. - Brüning, A.: Ber., 36, 3464 /1903/
- 16/ Vinkler, E. - Szabó, J.: Acta Chim. Hung., 12, 99
/1957/
- 17/ Böhme, H. - Schmidt, W.: Arch. Pharmac. Ber. d.
pharmaz. Ges., 286/58, 330 /1953/
- 18/ Böhme, H. - Schmidt, W.: l. c. 437.
- 19/ Szabó, J. - Vinkler, E.: Acta Chim. Hung., -ban sajtó
alatt lévő közlemény.
- 20/ Pschorr, R. - Sumuleanu, C.: Ber., 32, 3405 /1899/
- 21/ Fetscher, C.A. - Bogert, M.T.: C., 1939 II. 94.
- 22/ V.ö. Org. Synth. II. Coll. Vol. /New York/ 1943, 580. old.
- 23/ V.ö. Org. Synth. III. Coll. Vol. /New York/ 1955, 98. old.
- 24/ Galmarini, O.L.: Chem. Abst., 1952, 3512 i.
- 25/ Vinkler, E. - Szabó, J. + Dirner, Z.: Gyógyszerész Nagy-
gyűlés, Szeged, 1955 /"Művelt Nép"
Könyvkiadó, Budapest/.
- 26/ Knoevenagel, E. - Lebach, H.: Ber., 37, 4099 /1904/
- 27/ Hawth, R.D. - és munkatársai: J. Chem. Soc. 1950,
1493.
- 28/ Schriner, R.L. - Fuson, R.C.: l. c. 157 és 223. old.
- 29/ Einhorn, A. - és munkatársai: l. c. 265. old.
- 30/ Gattermann, L.: Ann. d. Chem., 357, 368.
- 31/ Matthes, A.: Pharm. Ztg., 71, 1508 /1926/

Dolgozatomat a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerészi Vegytani Intézetében készítettem.

Köszönöm dr. Kőszegi Dénes egyetemi tanár urnak, az Intézet igazgatójának, hogy módot nyújtott értekezésem kidolgozására. Köszönöm dr. Vinkler Elemér egyetemi docens ur állandó irányítását és értékes tanácsait, melyekkel munkám közben állandóan segített. Továbbá hálás vagyok a Magyar Tudományos Akadémia nagyértékű erkölcsi és anyagi támogatásáért.

SUMMARY

N-Methylol-benzamides and 3,4-dialkoxy-thiophenoles heated with phosphoroxychloride give 2-aryl-benzo-[e]-1:3-thiazine ring. Identical compounds are formed from N-/3,4-dialkoxy-aryl-mercapto-methyl/-benzamide derivatives - obtained by condensing N-methylol-benzamides and 3,4-dialkoxythiophenoles - heated with phosphoroxychloride. However, at the cyclisation of these acidamidthioethers the 4-aryl derivatives are not produced as expected which is proved by the identity of 2-aryl-benzo-[e]-1:3-thiazine derivatives obtained by cyclisation of 2-/aroylaminomethyl/-4,5-dialkoxythiophenoles.

2-Aryl-benzo-[e]-1:3-thiazine derivatives are formed when heating thio-imido-ether hydrochloride and para-formaldehyde in the presence of phosphoroxychloride.

7-alkoxy group of 6,7-dialkoxy-2-aryl-benzo-[e]-1:3-thiazine thus obtained may be also of 5-position on the basis of the syntheses. In order to verify the position of the alkoxy group benzthiazine bases were oxydized into 4-oxo-derivatives, then produced with unambiguous synthesis. To reach the latter the 6,7-dialkoxy-derivatives were produced starting from 6-nitro-veratraldehyde, its structure proved by P s h o r r and S u m u l e a n u, as well as from 6-nitro-3,4-diethoxy-benzaldehyde by the

classical methods of organic chemistry S-aroyle-thio-salicylamide derivatives were prepared, and these were cyclisized into 4-oxo-benzthiazine derivatives according to B ö h m e and S c h m i d t . These compounds proved to be identical with the products formed by oxydation of the benzthiazine bases. The identity of the products obtained by unambiguous syntheses and oxydation excludes the 5-position of the alkoxy-group in question.

The 2-aryl-benzo-[e]-1:3-thiazine derivatives produced show positively spasmolytic effect.

