

Enrico Sianesi, Riccardo Redaelli, Marco Bertani und Paolo Da Re

Neue Benzothiazine, II<sup>1)</sup>

### 3.4-Dihydro-2*H*-1.2-benzothiazinon-(3)-1.1-dioxid und 3.4-Dihydro-1*H*-2.3-benzothiazinon-(4)-2.2-dioxid

Aus den Forschungslaboratorien der Recordati s. a. s., 20148 Mailand, Italien

(Eingegangen am 26. Januar 1970)



3.4-Dihydro-2*H*-1.2-benzothiazinon-(3)-1.1-dioxid (**1a**) und 3.4-Dihydro-1*H*-2.3-benzothiazinon-(4)-2.2-dioxid (**2a**) sowie einige *N*-Substitutionsprodukte werden ausgehend von den Sulfonamiden **4** bzw. **15** dargestellt. Die Nitrierung der Verbindungen wird untersucht.

New Benzothiazines, II<sup>1)</sup>

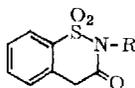
2*H*-1,2-Benzothiazin-3(4*H*)-one 1,1-Dioxide and 1*H*-2,3-Benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-Dioxides

2*H*-1,2-Benzothiazin-3(4*H*)-one 1,1-dioxide (**1a**), 1*H*-2,3-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**2a**), and some *N*-substitution products have been prepared starting from the sulfonamides **4** or **15**. The nitration of the compounds has been studied.

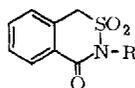


In der früheren Mitteilung<sup>1)</sup> haben wir über 1*H*-2.1-Benzothiazin-2.2-dioxide berichtet. Unser Interesse galt darüber hinaus auch dem 1.2-Benzothiazin- und 2.3-Benzothiazinsystem, die wenig bekannt waren und pharmakologisch interessant schienen. Einige später erteilte Patente erwähnten die diuretischen Eigenschaften einiger 1.2-Benzothiazinderivate<sup>2,3)</sup> sowie verschiedenartige pharmakologische Wirkungen von 2.1-Benzothiazinderivaten<sup>4)</sup>.

Im folgenden berichten wir über die Synthese von 1.2- und 2.3-Benzothiazin-*S,S*-dioxid-Derivaten (**1** und **2**).



**1**



**2**

<sup>1)</sup> I. Mitteil.: E. Sianesi und R. Redaelli, Ann. Chimica **57**, 1426 (1967).

<sup>2)</sup> Merck & Co., Inc. (Erf. J. B. Bicking und J. M. Sprague), Amer. Pat. 3 113 075 und Franz. Pat. M 3136, C. A. **60**, 5514 (1964) und **64**, 11 219 (1966).

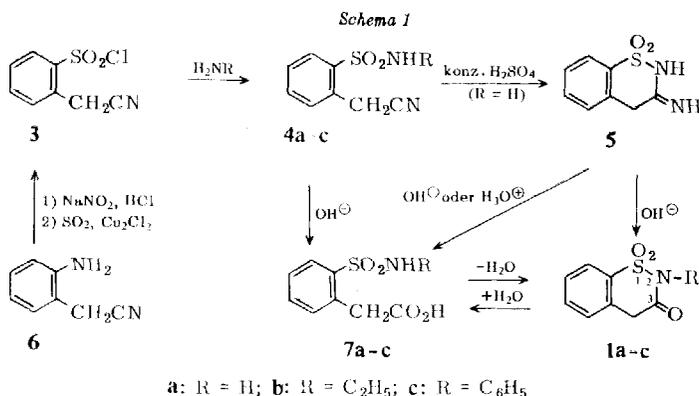
<sup>3)</sup> N. V. Nederlandse Combinatie voor chemische Industrie (Erf. A. Kraaijeveld und A. M. Akkerman), Niederl. Pat. 283 525, S. Afrik. Pat. 646 150 und Amer. Pat. 3 284 450, C. A. **62**, 16 262 (1965), **64**, 12 689 (1966) und **66**, 28 789 (1967).

<sup>4)</sup> Smith Kline & French Laboratories (Erf. B. Loev), Amer. Pat. 3 303 189, 3 303 190 und 3 303 191, C. A. **66**, 65 490, 65 486 und 65 489 (1967).

Die Verbindungen **2** sind, soweit uns bekannt ist, das erste Beispiel für das 2,3-Benzothiazinsystem<sup>\*)</sup>.

Aus der Literatur sind 3,4-Dihydro-2*H*-1,2-benzothiazinon-(4)-1,1-dioxid und zahlreiche Derivate<sup>3,5)</sup>, 3,4-Dihydro-2*H*-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid-Derivate<sup>2,6)</sup> und einige 2,3-disubstituierte 2*H*-1,2-Benzothiazin-1,1-dioxide<sup>7)</sup> bekannt; ferner wurde über 8-Carboxy-2*H*-1,2-benzothiazindion-(3,4)-1,1-dioxid<sup>8)</sup> und 3-Äthyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-2*H*-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid<sup>9)</sup> berichtet.

Schema 1 zeigt den von uns eingeschlagenen Syntheseweg zu den 1-Derivaten.



Durch Diazotieren und anschließende Sulfochlorierung nach *Meerwein*<sup>10)</sup> wurde *o*-Amino-phenylacetoneitril<sup>11)</sup> (**6**) in *o*-Cyanmethyl-benzolsulfochlorid (**3**) und dieses mit Ammoniak oder primären Aminen in die Sulfonamide **4** umgewandelt. **4a** wurde durch konzentrierte Schwefelsäure zu 3-Imino-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid (**5**) (oder dessen 3-Amino-4*H*-Tautomerem) cyclisiert. Die Hydrolyse von **5** mit wäßrigem Natriumcarbonat oder mit stöchiometrischen Mengen 0,1 *n* NaOH führte zu 3,4-Dihydro-2*H*-1,2-benzothiazinon-(3)-1,1-dioxid (**1a**), während durch saure Hydrolyse oder durch Überschuß von starkem Alkali *o*-Sulfamoyl-phenylessigsäure (**7a**) entstand, die auch aus **4a** durch alkalische Hydrolyse erhalten wurde. Die Cyclisierung von **7a** mit Polyphosphorsäure führte wieder zu **1a**. Die *N*-substituierten Benzothiazinone **1b** und **1c** wurden entsprechend über **4b** und **4c** und die Säuren **7b** und **7c**

\*) Nach Abfassen des Manuskriptes erfuhren wir von einem Patent, das von auf anderem Wege synthetisiertem **2a** und einigen *N*-Alkylderivaten, darunter **2b**, berichtet [*Warner-Lambert Pharmaceutical Co.*, Amer. Pat. 3408346, Erf. G. Satzinger, C. A. 70, 87826 (1969)]. Den Produkten werden hypoglykämische Wirkungen zugeschrieben.

5) K. Abe, S. Yamamoto und K. Matsui, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **76**, 1058 (1956); H. Zinnes, R. A. Comes, F. R. Zuleski, A. N. Caro und J. Shavel, J. org. Chemistry **30**, 2241 (1965); H. Zinnes, R. A. Comes und J. Shavel, ebenda **31**, 162 (1966); J. heterocycl. Chem. **5**, 875 (1968); J. med. Chem. **10**, 223 (1967); *Warner-Lambert Pharmaceutical Co.* (Erf. J. Shavel und H. Zinnes), Amer. Pat. 3408347, C. A. 70, 68387 (1969).

6) J. Weinstock und R. Y. Dunoff, J. org. Chemistry **33**, 3342 (1968).

7) H. Watanabe, Ch.-L. Mao, J. T. Barnisch und Ch. R. Hauser, J. org. Chemistry **34**, 919 (1969).

8) J. von Braun, Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 2332 (1923).

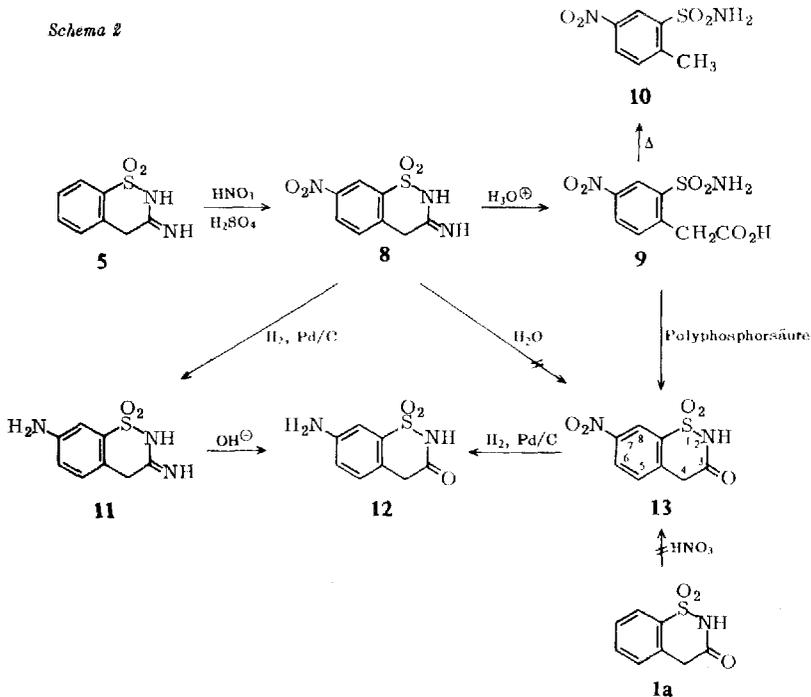
9) B. Helferich und W. Klebert, Liebigs Ann. Chem. **657**, 79 (1962).

10) H. Meerwein, G. Dittmar, R. Göllner, K. Hafner, F. Mensch und O. Steinfort, Chem. Ber. **90**, 841 (1957).

11) V. Rousseau und H. G. Lindwall, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3047 (1950).

erhalten. Als Cyclisierungsmittel dienten z. B. Phosphorpentachlorid, Phosphorsäure, Thionylchlorid oder Essigsäure/Natriumacetat unter eventuellem Zusatz von Acetanhydrid. **1a** konnte auch direkt nach den üblichen Alkylierungsverfahren *N*-substituiert werden.

Der heterocyclische Ring von **1**, besonders wenn *N*-substituiert, wird leicht zu den Säuren **7**, von starken Säuren in der Wärme und von starken Basen schon in der Kälte, gespalten.

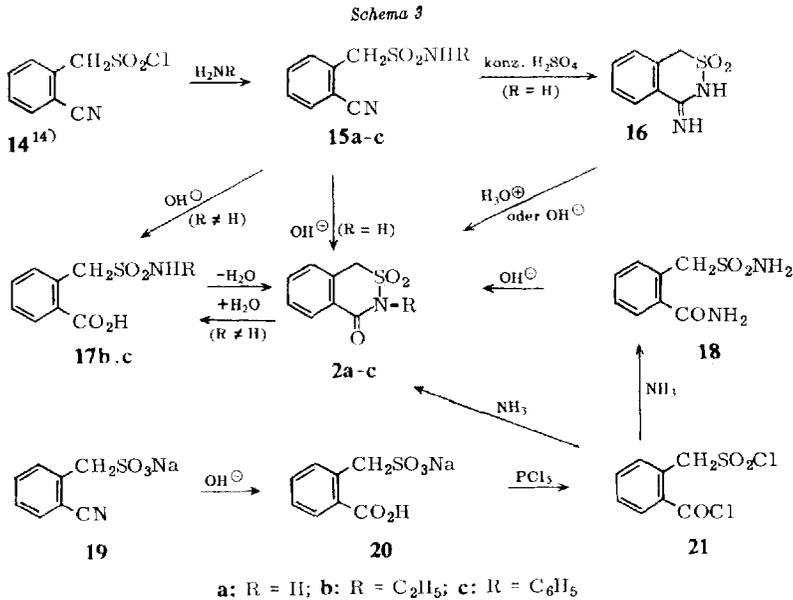


**1a** wurde mit rauchender Salpetersäure oder mit Mischsäure in der Kälte zerstört, und man erhielt nur kleine Mengen nicht weiter charakterisierter Verbindungen. **5** wurde wohl durch Mischsäure bei  $0-5^\circ$  leicht zum 7-Nitroderivat **8** nitriert; die darauffolgende Hydrolyse zu **13** konnte aber nicht erreicht werden. Es war jedoch möglich, **8** durch verdünnte Mineralsäure zu spalten und das erhaltene **9** zu **13** zu cyclisieren. Die Position der Nitrogruppe ist dadurch bewiesen, daß in einem Cyclisierungsversuch das Decarboxylierungsprodukt **10** isoliert wurde, das mit einem authentischen Produkt (aus 4-Nitro-toluol durch Chlorsulfonierung<sup>12)</sup> und darauf folgende Überführung in das Amid<sup>13)</sup>) identisch war.

Das Nitro-iminoderivat **8** wurde katalytisch zum Aminoderivat **11** reduziert und dieses durch alkalische Hydrolyse in das Aminobenzothiazinon **12** übergeführt; dieses wurde ebenfalls durch katalytische Hydrierung des Nitrobenzothiazinons **13** erhalten.

<sup>12)</sup> F. Ullmann und A. Lehner, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 736 (1905).

<sup>13)</sup> F. Jensen, Liebigs Ann. Chem. **172**, 233 (1874).



3,4-Dihydro-1*H*-2,3-benzothiazinon-(4)-2,2-dioxid (**2a**) und seine *N*-substituierten Derivate wurden analog wie bei der Synthese der Benzothiazinone **I** erhalten, wie Schema 3 erläutert.

Ein anderer Syntheseweg ging von dem Dichlorid **21** aus, das aus *o*-carboxybenzylsulfonsaurem Natrium (**20**) (alkalisches Spaltprodukt des Nitrils **19**<sup>14)</sup>) mittels Phosphorpentachlorid hergestellt wurde. Durch Einwirkung von Ammoniak auf **21** erhielt man eine leicht trennbare Mischung des in wäßrigem Natriumhydrogencarbonat löslichen Benzothiazinons **2a** und des unlöslichen Diamids **18** in Mengenverhältnissen, die von den Reaktionsbedingungen abhängen. **18** konnte seinerseits durch alkalische Hydrolyse zu **2a** cyclisiert werden.

Im Gegensatz zum Benzothiazinon **2a**, das gegenüber Säuren und Alkalien beständig ist, werden die *N*-substituierten Derivate **2b** und **2c** durch starke Säuren in der Wärme langsam, durch starke Alkalien rasch, auch in der Kälte, zu den entsprechenden Carboxysulfonamiden **17** hydrolysiert.

Die Nitrierung von **2a** (Formelschema 4) mit rauchender Salpetersäure oder mit Mischsäure führte hauptsächlich zum 6-Nitroderivat **22**. Trotz mehrmaligem Umkristallisieren war das Produkt, wie die Dünnschichtchromatographie zeigte, durch ein nicht identifiziertes (wahrscheinlich ein NO<sub>2</sub>-Isomeres) Nebenprodukt verunreinigt.

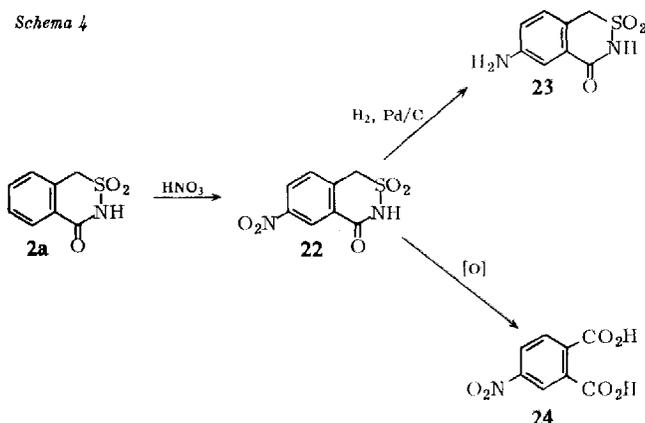
**22** konnte jedoch über das Kaliumsalz gereinigt werden. Das Aminoderivat **23** erhielten wir durch Hydrierung.

Da durch alkalische Oxydation von **22** mit Kaliumpermanganat 4-Nitro-phthalsäure (**24**)<sup>15)</sup> entstand, wurde der Nitrogruppe in **22** die 6-Position zugeschrieben.

<sup>14)</sup> P. Ruggli, Helv. chim. Acta **14**, 541 (1931).

<sup>15)</sup> E. H. Hantress, E. L. Shloss und P. Ehrlich, Org. Syntheses **16**, 56 (1936).

Schema 4



Wir danken herzlich Frau Dr. *S. Pagani Bradamante*, Institut für Industrielle Chemie der Universität Mailand, für die NMR-Spektren, Herrn Prof. *B. Casu*, Wissenschaftliches Institut für Chemie und Biochemie „G. Ronzoni“ Mailand, für die IR-Spektren und Fräulein *B. Olgiati* für die in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführten Elementaranalysen.

### Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden in DMSO (TMS als innerer Standard) mit dem Varian A 60 aufgenommen. Die Schmelzpunkte wurden mit einem Mikroschmelzpunktapparat nach Kofler bestimmt und sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin Elmer Mod. 337 gemessen.

*o*-Cyanmethyl-benzolsulfochlorid (**3**): 28.7 g (0.17 Mol) *o*-Amino-benzylecyanid-hydrochlorid (6·HCl)<sup>11</sup> wurden in 115 ccm konz. Salzsäure suspendiert und bei 5° mit 11.8 g (0.17 Mol) Natriumnitrit in 25 ccm Wasser diazotiert. Die filtrierte Lösung wurde alsbald portionsweise unter Rühren in 170 ccm einer rund 20proz. Schwefeldioxid-Eisessigsäurelösung, in der 1.5 g Kupfer(I)-chlorid suspendiert waren, gegossen. Nach einer weiteren Stde. wurde mit 450 ccm Wasser versetzt, der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt und in Benzol aufgenommen, die Benzollösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt und eingedampft. Der Rückstand wurde mit kaltem Ligroin verrieben und abgesaugt: 23 g (63%), Schmp. 107–109°, aus Benzol/Ligroin Schmp. 109–111°.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_2\text{S}$  (215.7) Ber. C 44.55 H 2.85 Cl 16.44 N 6.49  
Gef. C 44.58 H 3.16 Cl 16.24 N 6.63

*o*-Cyanmethyl-benzolsulfonamid (**4a**): In die gerührte Lösung von 18.1 g (0.084 Mol) des Sulfochlorids **3** in 260 ccm Benzol wurde während 30 Min. bei 20–30° Ammoniak eingeleitet und die erhaltene Suspension eine weitere Stde. gerührt. Dann wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 14 g (85%), Schmp. 158–160°, aus wäßrigem Äthanol Schmp. 161–163°.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  (196.2) Ber. C 48.96 H 4.11 N 14.28 S 16.34  
Gef. C 48.73 H 4.31 N 14.31 S 16.54

*o*-Cyanmethyl-*N*-äthyl-benzolsulfonamid (**4b**): Der Mischung von 18.1 ccm (0.12 Mol) 30proz. (Gew./Vol.) wäßrigem Äthylamin und 50 ccm Chloroform ließ man unter Rühren

bei 20–30° eine Lösung von 12.07 g (0.056 Mol) des *Sulfochlorids* **3** in 110 ccm Chloroform zutropfen. Nach 3stdg. Rühren wurde eingedampft, der Rückstand in 150 ccm 1*n* NaOH aufgenommen, die Lösung mit Aktivkohle behandelt, eisgekühlt und mit konz. Salzsäure angesäuert: 10 g (79%) **4b**, Schmp. 63–66°, aus Benzol/Ligroin Schmp. 65–66°.

$C_{10}H_{12}N_2O_2S$  (224.3) Ber. C 53.56 H 5.39 N 12.49 Gef. C 53.71 H 5.40 N 12.76

*o*-Cyanmethyl-*N*-phenyl-benzolsulfonamid (**4c**): 21.57 g (0.10 Mol) *Sulfochlorid* **3** in 200 ccm Chloroform wurden mit 18.6 g (0.20 Mol) Anilin 1 Stde. erhitzt. Dann wurde vom Aniliniumchlorid durch Absaugen befreit, zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 300 ccm 1*n* NaOH gelöst und, wie bei **4b** geschrieben, aufgearbeitet; 25 g (92%) **4c**, Schmp. 60–62°, aus Benzol/Ligroin Schmp. 62–65°.

$C_{14}H_{12}N_2O_2S$  (272.3) Ber. C 61.75 H 4.44 N 10.29 S 11.77  
Gef. C 61.52 H 4.52 N 10.35 S 11.94

3-Imino-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid (bzw. 3-Amino-4*H*-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid) (**5**): 10 g (51 mMol) *Sulfonamid* **4a** wurden portionsweise in 100 ccm konz. Schwefelsäure eingetragen. Die erhaltene Lösung wurde 16 Stdn. stengelassen, dann in Eis gegossen, das abgeschiedene Produkt abgesaugt und gewaschen: 7.3 g (73%), Schmp. 270–273°, aus Methanol Schmp. 280–283°.

$C_8H_8N_2O_2S$  (196.2) Ber. C 48.97 H 4.11 N 14.28 S 16.34  
Gef. C 48.87 H 3.89 N 14.06 S 16.32

NMR: NH  $\delta$  = 8.4 und 8.3; arom. H m 7.7; CH<sub>2</sub> s 3.9 ppm.

IR (KBr):  $\nu_{N-H}$  3400, 3326, 3228;  $\nu_{C-N}$  1647;  $\nu_{S-O}$  1275/cm.

*o*-Sulfamoyl-phenyllessigsäure (**7a**)

a) 5.5 g (28 mMol) *Sulfonamid* **4a** in 85 ccm 1*n* NaOH wurden 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die erhaltene Lösung wurde abgekühlt, filtriert und mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach langem Stehenlassen im Kühlschrank wurden 4.7 g (78%), Schmp. 175–180°, erhalten; aus Wasser Schmp. 180–183°.

$C_8H_9NO_4S$  (215.2) Ber. C 44.64 H 4.21 N 6.51 Gef. C 44.63 H 4.41 N 6.60

b) Die Suspension von 0.5 g (2.5 mMol) **5** in 10 ccm 2*n* HCl wurde 2 Stdn. gekocht. Beim Stehenlassen der erhaltenen Lösung im Kühlschrank kristallisierten 0.28 g (52%) **7a**, Schmp. 173–178°.

c) Aus **5** wurde mit *n* NaOH ebenfalls **7a** erhalten.

*o*-[*N*-Äthyl-sulfamoyl]-phenyllessigsäure (**7b**): 6.0 g (26.8 mMol) *Sulfonamid* **4b** in 270 ccm 0.2*n* NaOH wurden 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte und mit konz. Salzsäure angesäuerte Lösung lieferte beim Stehenlassen im Kühlschrank das Rohprodukt, welches durch Umlösen aus wäbr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gereinigt wurde: 5.1 g (78%), aus Wasser Schmp. 144–146°.

$C_{10}H_{13}NO_4S$  (243.3) Ber. C 49.37 H 5.38 N 5.76 S 13.18  
Gef. C 49.17 H 5.55 N 5.58 S 13.36

*o*-[*N*-Phenyl-sulfamoyl]-phenyllessigsäure (**7c**): Nach 10stdg. Kochen von 17.7 g (65 mMol) *Sulfonamid* **4c** in 200 ccm 1*n* NaOH und Aufarbeiten wie bei **7a** [Methode a)] wurden 15.5 g (83%) Rohprodukt erhalten, Schmp. 161–164°. Aus wäßrigem Äthanol Schmp. 162–164°.

$C_{14}H_{13}NO_4S$  (291.3) Ber. N 4.81 S 11.01 Gef. N 5.01 S 11.04

3,4-Dihydro-2*H*-1,2-benzothiazinon-(3)-1,1-dioxid (**1a**)

a) Das Gemisch von 19.62 g (0.10 Mol) *Imino-benzothiazinon* **5**, 900 ccm Wasser und 100 ccm 0.1*n* NaOH wurde 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die erhaltene Lösung wurde filtriert

(Aktivkohle) und in der Kälte mit konz. *Salzsäure* angesäuert. Nach Stehenlassen wurden 14 g (71%), Schmp. 198–200°, erhalten. Aus wäbrigem Äthanol Schmp. 202–204°.

$C_8H_7NO_3S$  (197.2) Ber. C 48.72 H 3.58 N 7.10 S 16.26  
Gef. C 48.80 H 3.21 N 7.13 S 16.09

NMR: NH s (breit)  $\delta = 11.1$ ; arom. H m 8.05–7.35;  $CH_2$  s 4.1 ppm.

IR (CCl<sub>4</sub>, verd. Lösung):  $\nu_{N-H}$  3370/cm; in KBr:  $\nu_{N-H}$  3403, 3328, 3233;  $\nu_{C=O}$  1647;  $\nu_{S=O}$  1274/cm.

b) 2.15 g (10 mMol) der *Säure 7a* wurden in *Polyphosphorsäure* (10 ccm 85proz. *Phosphorsäure* und 15 g *Phosphorpentoxid*) in Anteilen eingetragen und das Gemisch 1 Stde. bei 100° erwärmt. Nach Abkühlen wurde in Eis gegossen und in der Kälte stehengelassen: 1.3 g (66%), Schmp. 198–201°.

*2-Äthyl-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazinon-(3)-1,1-dioxid (1b)*

a) Das Gemisch von 2.43 g (10 mMol) der *Säure 7b*, 4.5 g wasserfreiem *Natriumacetat* und 40 ccm *Essigsäure* wurde 7 Stdn. erhitzt. Nach Abkühlen wurde in Eis gegossen, der abgeschiedene farblose Niederschlag abgesaugt, mit *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung digeriert, abgesaugt, gewaschen und getrocknet: 1.5 g (66%), Schmp. 62–63°, aus Ligroin Schmp. 64 bis 66°.

$C_{10}H_{11}NO_3S$  (225.3) Ber. C 53.32 H 4.92 Gef. C 53.28 H 5.17

b) 0.24 g (1 mMol) der *Säure 7b* wurden mit 0.23 g (1.1 mMol) *Phosphor(V)-chlorid* 2 Stdn. bei 70° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit Eis/Wasser versetzt und mit festem *Natriumcarbonat* alkalisch gemacht, wobei 0.20 g (89%) **1b**, Schmp. 60–62°, erhalten wurden.

c) Die Lösung von 4.6 g (19.5 mMol) des *Kaliumsalzes von 1a* (aus einer methanolischen Lösung von **1a** mit der äquivalenten Menge 2n methanolischem *Kaliumhydroxid* nach Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen des Rückstandes i. Vak. bei 100°) und 3.5 g (22.4 mMol) *Äthyljodid* in 20 ccm Dimethylformamid wurde 4 Stdn. bei 60–65° erwärmt. Nach Verjagen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das hinterbleibende Öl mit 5proz. *Natriumcarbonat*-Lösung bei 0° behandelt, wobei ein Festkörper entstand, der aus Ligroin umkristallisiert wurde: 3.0 g (68%), Schmp. 61–63.5°.

*2-Phenyl-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazinon-(3)-1,1-dioxid (1c)*: Aus 7.3 g (25 mMol) der *Säure 7c* und 5.7 g (27.3 mMol) *Phosphor(V)-chlorid*, wie bei **1b** [Methode b)] beschrieben. Ausb. 6.8 g (quantitat.), Schmp. 110–120°, aus 95proz. Äthanol Schmp. 122–123°.

$C_{14}H_{11}NO_3S$  (273.3) Ber. C 61.53 H 4.06 N 5.12 Gef. C 61.22 H 4.19 N 5.28

*7-Nitro-3-imino-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid (8)*: Der gerührten Lösung von 26.3 g (13.4 mMol) **5** in 270 ccm konz. *Schwefelsäure* ließ man die Lösung von 11 ccm 99proz. *Salpetersäure* in 40 ccm konz. *Schwefelsäure* bei 0–5° zutropfen. Nach 18 Stdn. bei 0° wurde in Eis gegossen, wobei sich ein Niederschlag ausschied, der abgesaugt und gewaschen wurde: 23 g (71%), Schmp. 220–225° (Zers.). Aus Methanol gelbe Kristalle, Schmp. 227 bis 230° (Zers.).

$C_8H_7N_3O_4S$  (241.2) Ber. C 39.83 H 2.92 N 17.42 Gef. C 40.10 H 3.09 N 17.36

*4-Nitro-2-sulfamoyl-phenylessigsäure (9)*: Die Suspension von 19.3 g (0.08 Mol) **8** in 160 ccm 1n *HCl* wurde 6 Stdn. gekocht und die erhaltene Lösung einige Stdn. in der Kälte stehengelassen. Das ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt und durch Umlösen aus wäbriger *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung gereinigt. Ausb. 17.8 g (85%), Schmp. 177 bis 179°, aus Wasser gelbe Kristalle, Schmp. 180–183°.

$C_8H_8N_2O_6S$  (260.2) Ber. C 36.92 H 3.10 N 10.76 Gef. C 36.93 H 3.38 N 10.70

**7-Nitro-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazinon-(3)-1,1-dioxid (13):** Die Suspension von 10.8 g (41 mMol) **9** in *Polyphosphorsäure* (aus 38 ccm 85proz. *Phosphorsäure* und 60 g *Phosphor-pentoxid*) wurde unter Rühren innerhalb 30 Min. stufenweise bis 170° erhitzt, 20 Min. bei dieser Temp. und dann 2 Std. bei 120° gehalten. Beim Eingießen in Eis erhielt man einen Niederschlag, der abgesaugt und gewaschen wurde. Ausb. 9.5 g (94%), Schmp. 217–219°, aus Benzol/Aceton blaßgelbe Kristalle, Schmp. 222–223°.

$C_8H_6N_2O_5S$  (242.2) Ber. C 39.67 H 2.50 N 11.57 Gef. C 39.88 H 2.69 N 11.41

NMR: 6-H und 8-H  $m\delta = 8.60$ ; 5-H (A-Teil eines AB-Systems,  $J = 9$  Hz) 7.87; NH s (breit) 6.94;  $CH_2$  s 4.27 ppm.

Beim Versuch der Cyclisierung von **9** durch 8stdg. Kochen in *Eisessig/Natriumacetat* konnten wir ein Produkt isolieren, dessen Analyse und Schmp. (189–190° aus Benzol) auf *5-Nitro-o-toluolsulfonamid* (**10**) deutete, identisch (Misch-Schmp., IR und Dünnschicht-chromatographic) mit authentischem Material nach l. c.<sup>12)</sup> und l. c.<sup>13)</sup>.

**7-Amino-3-imino-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid (11):** Die Lösung von 4.8 g (20 mMol) **8** in 1.1l Methanol wurde über 10proz. *Pd/C* bis zum Aufhören der *Wasserstoff*-Aufnahme hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit warmem Methanol gewaschen. Beim Einengen des Filtrates erhielt man 3.0 g (71%) **11**, Schmp. 275–290° (Zers.). Aus Methanol gelbe Kristalle, Schmp. 290–295° (Zers.).

$C_8H_9N_3O_2S$  (211.2) Ber. C 45.69 H 4.29 N 19.89 Gef. C 45.77 H 4.45 N 19.73

**7-Amino-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazinon-(3)-1,1-dioxid (12)**

a) Die Suspension von 13.2 g (62.5 mMol) **11** in 310 ccm Wasser wurde mit 62.5 ccm 1n *NaOH* 8 Std. gekocht. Nach dem Entfärben mit Aktivkohle wurde filtriert, im Eisbad gekühlt und mit 62.5 ccm 1n *HCl* versetzt, wobei sich beim Stehenlassen im Kühlschrank 9.7 g (73%) Produkt, Schmp. 205–207°, ausschieden. Aus Isopropylalkohol blaßgelbe Kristalle, Schmp. 206–207°.

$C_8H_8N_2O_3S$  (212.2) Ber. C 45.27 H 3.80 N 13.20 Gef. C 45.13 H 3.70 N 12.90

Beim Kochen von 2 mMol **11** und 2 mMol *Natriumcarbonat* in 10 ccm Wasser wurde **12**, Schmp. 204–206°, mit 35proz. Ausb. erhalten.

b) 13 g (54 mMol) der *Nitroverbindung* **13** in 1.3l Methanol wurden über 1 g 10proz. *Pd/C* hydriert. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert: 6.4 g (60%), Schmp. 204–206°.

*o*-Cyan-phenylmethansulfonamid (**15a**): Die Lösung von 20 g (93 mMol) *o*-Cyan-phenyl-methansulfochlorid (**14**)<sup>14)</sup> in 120 ccm Chloroform wurde, wie für **4a** beschrieben, mit *Ammoniak*-Gas umgesetzt. Der abgeschiedene Festkörper wurde abgesaugt und mit jenem vereinigt, der beim Verdampfen des Filtrates hinterblieb, das Rohprodukt in Wasser suspendiert und abgesaugt: 12.6 g (69%), Schmp. 123–127°. Aus Benzol Schmp. 128–130°.

$C_8H_8N_2O_2S$  (196.2) Ber. C 48.97 H 4.11 N 14.28 Gef. C 48.92 H 4.00 N 14.37

*N*-Äthyl-*o*-cyan-phenylmethansulfonamid (**15b**): Dem gerührten Gemisch von 75 ccm (0.50 Mol) 30proz. (Gew./Vol.) wäßrigem Äthylamin und 100 ccm Chloroform ließ man eine Lösung von 43.1 g (0.20 Mol) **14**<sup>14)</sup> in 300 ccm Chloroform zutropfen. Nach 4stdg. Kochen wurde verdampft, der Rückstand in 4proz. Natriumhydroxidlösung aufgelöst, die Lösung mit wenig Chloroform gewaschen, mit Aktivkohle behandelt und in überschüssige verd. Salzsäure filtriert: 27.5 g (61%), Schmp. 107–108°. Aus Benzol/Ligroin Schmp. 107–108°.

$C_{10}H_{12}N_2O_2S$  (224.3) Ber. C 53.55 H 5.39 N 12.49 Gef. C 53.59 H 5.34 N 12.52

*N*-Phenyl-*o*-cyan-phenylmethansulfonamid (**15c**): Die Lösung von 17 g (79 mMol) **14**<sup>14</sup>) in 200 ccm Benzol wurde mit 14.7 g (158 mMol) Anilin in 60 ccm Benzol 1 Stde. erhitzt. Das Aniliniumchlorid wurde abfiltriert, die Lösung mit Aktivkohle entfärbt und verdampft. Der Rückstand wurde mit verd. Salzsäure verrieben, abgesaugt und gewaschen: 18 g (84%), Schmp. 135–137°, aus Benzol/Ligroin Schmp. 140–141°.

$C_{14}H_{12}N_2O_2S$  (272.3) Ber. C 61.75 H 4.44 N 10.29 S 11.77  
Gef. C 62.16 H 4.41 N 10.45 S 11.82

4-Imino-3,4-dihydro-1*H*-2,3-benzothiazin-2,2-dioxid (**16**): Die Lösung von 7.85 g (40 mMol) Sulfonamid **15a** in 200 ccm konz. Schwefelsäure wurde 1 Stde. auf 90° erwärmt, dann abgekühlt und in Eis gegossen. Nach Stehenlassen in der Kälte wurde der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 6.4 g (81%), Schmp. 270–272° (Zers.).

$C_8H_8N_2O_2S$  (196.2) Ber. C 48.97 H 4.11 N 14.28 S 16.34  
Gef. C 49.07 H 3.94 N 14.12 S 16.32

NMR: NH s (breit)  $\delta = 11.63$ ; 5-H m 8.01 (Zentrum); 6-H, 7-H und 8-H m 7.59 (Zentrum); CH<sub>2</sub> s 4.47 ppm.

IR (KBr):  $\nu_{N-H}$  3378, 3340, 3220;  $\nu_{C=N}$  1670;  $\nu_{S-O}$  1280/cm.

#### 3,4-Dihydro-1*H*-2,3-benzothiazinon-(4)-2,2-dioxid (**2a**)

a) Die Lösung von 1.96 g (10 mMol) Iminoverbindung **16** in 20 ccm 1*n* NaOH wurde 4 Stdn. gekocht, filtriert (Aktivkohle), gekühlt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach Stehenlassen in der Kälte wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 1.6 g (81%), Schmp. 225–227°, aus wäßrigem Äthanol Schmp. 225–227°.

$C_8H_7NO_3S$  (197.2) Ber. C 48.72 H 3.58 N 7.10 S 16.26  
Gef. C 48.44 H 3.51 N 7.01 S 15.97

NMR: 5-H m  $\delta = 8.06$  (Zentrum); 6-H, 7-H und 8-H m 7.90–7.35; CH<sub>2</sub> s 5.03 ppm.  
IR (CCl<sub>4</sub>, verd. Lösung):  $\nu_{N-H}$  3368/cm; in KBr:  $\nu_{N-H}$  3100, 2990;  $\nu_{C-O}$  1690;  $\nu_{S-O}$  1340/cm.

b) 1.96 g (10 mMol) **16** durch 6stdg. Kochen in 20 ccm 1*n* HCl. Ausb. 1.5 g (76%), Schmp. 225–227°.

c) Die Lösung von 5.89 g (30 mMol) Cyansulfonamid **15a** in 300 ccm 0.2*n* NaOH wurde 4 Stdn. gekocht und, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet. Ausb. 5.4 g (91%), Schmp. 221–224°.

d) 7.59 g (30 mMol) *o*-Chlorformyl-phenylmethansulfochlorid (**21**, siehe unten) wurden in 180 ccm eisgekühltes wäßriges konz. Ammoniak (bei 0° gesättigt) portionsweise unter Rühren eingetragen. Die erhaltene Lösung wurde 2 Stdn. bei 0° gerührt und vom überschüssigen Ammoniak i. Vak. befreit. Nach Abfiltrieren des abgeschiedenen **18** (siehe unten) wurde die Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert, wobei 0.60 g (10%) **2a**, Schmp. 216–220°, erhalten wurden.

e) 2.14 g (10 mMol) *o*-Carbamoyl-phenylmethansulfonamid (**18**, siehe unten) wurden, wie bei a) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 1.75 g (89%), Schmp. 224–227°.

*N*-Äthyl-*o*-carboxy-phenylmethansulfonamid (**17b**): Die Lösung von 22.4 g (0.10 Mol) Cyansulfonamid **15b** in 300 ccm 1*n* NaOH wurde 25 Stdn. gekocht, mit Aktivkohle behandelt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Das erhaltene Produkt wurde in wäßrigem Natriumhydrogencarbonat gelöst und nach Behandeln mit Aktivkohle mit konz. Salzsäure wieder gefällt, abgesaugt und 3 Stdn. bei 110° i. Vak. getrocknet. Ausb. 19 g (78%), Schmp. 140–143°, aus Wasser Schmp. 142–144°.

$C_{10}H_{13}NO_4S$  (243.3) Ber. C 49.37 H 5.39 N 5.76 S 13.18  
Gef. C 49.17 H 5.55 N 5.58 S 13.36

*N*-Phenyl-*o*-carboxy-phenylmethansulfonamid (**17c**): 9.8 g (36 mMol) *Cyansulfonamid 15c* wurden 18 Stdn. in 110 ccm 1*n* NaOH gekocht und die erhaltene Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert. Ausb. 9.3 g (88%), Schmp. 170–172°, aus wäßrigem Äthanol Schmp. 171–173°.

$C_{14}H_{13}NO_4S$  (291.3) Ber. C 57.72 H 4.50 N 4.81 S 11.01

Gef. C 57.79 H 4.57 N 4.83 S 11.14

3-Äthyl-3,4-dihydro-1*H*-2,3-benzothiazinon-(4)-2,2-dioxid (**2b**)

a) Die Suspension von 1.22 g (5 mMol) *Carboxysulfonamid 17b* in 1,1 ccm *Thionylchlorid* wurde 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, dann mit Eis versetzt, mit 10proz. Natriumcarbonatlösung alkalisch gemacht und 30 Min. stehengelassen. Extraktion mit Methylenchlorid, Waschen mit wäßrigem Natriumcarbonat, Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels lieferte einen festen Rückstand, der mit einer kleinen Menge kaltem Äther versetzt und abgesaugt wurde. Ausb. 0.95 g (84%) farblose Kristalle, Schmp. 161–162°. Aus Benzol Schmp. 161–163°.

$C_{10}H_{11}NO_3S$  (225.3) Ber. C 53.32 H 4.92 N 6.22 S 14.23

Gef. C 53.28 H 5.10 N 6.18 S 14.49

b) Die Suspension von 7.89 g (40 mMol) *Benzothiazinon 2a* in 50 ccm Methanol wurde mit 20 ccm methanolischer 2*n* KOH kurz gekocht. Dann wurde zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 50 ccm Dimethylformamid mit 3,5 ccm (rund 43 mMol) *Äthyljodid* 24 Stdn. bei 80° gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand mit Chloroform/5proz. Natriumcarbonat-Lösung geschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft. Zweimaliges Umkristallisieren des festen Rückstandes aus Benzol/Hexan lieferte 3.2 g (35%) **2b**, Schmp. 161–163°.

3-Phenyl-3,4-dihydro-1*H*-2,3-benzothiazinon-(4)-2,2-dioxid (**2c**): Das Gemisch von 8.45 g (29 mMol) *Carboxysulfonamid 17c* und 6.10 g (29.3 mMol) *Phosphor(V)-chlorid* wurde 1 Stde. auf 85–90° erwärmt, nach dem Abkühlen mit Eis/Wasser versetzt und mit *Natriumcarbonat* alkalisiert. Nach 1 Stde. Digerieren wurden 7.7 g (97%), Schmp. 145–165°, abgesaugt. Aus 95proz. Äthanol Schmp. 164–166°.

$C_{14}H_{11}NO_3S$  (273.3) Ber. C 61.53 H 4.06 N 5.12 Gef. C 61.71 H 4.15 N 4.98

*o*-Carboxy-phenylmethansulfonsäure, Natriumsalz (**20**): Die Lösung von 8.3 g (35 mMol) *o*-Cyan-phenylmethansulfonsäure, Natriumsalz-Monohydrat (**19** · H<sub>2</sub>O)<sup>14)</sup> in 40 ccm 2,5*n* NaOH wurde 16 Stdn. gekocht, dann mit konz. Salzsäure bis ca. pH 3 angesäuert, auf ca. 20 ccm eingeengt und bei 0° aufbewahrt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und bei 105° i. Vak. getrocknet: 6.5 g (78%), Schmp. 295–300°, aus wäßrigem Äthanol Schmp. ~300°.

$NaC_8H_7O_5S$  (238.2) Ber. C 40.34 H 2.96 Gef. C 40.58 H 3.03

*o*-Chlorformyl-phenylmethansulfochlorid (**21**): 2.38 g (10 mMol) *Natriumsalz 20* wurden mit 4.16 g (20 Mol) *Phosphor(V)-chlorid* unter Eiskühlung vermischt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde 7 Stdn. bei 80° gehalten, nach dem Abkühlen mit Eis versetzt und 30 Min. im Eisbad aufbewahrt. Der erhaltene Festkörper wurde abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und über Phosphorpentoxid i. Vak. getrocknet. Ausb. 1.9 g (59%), Schmp. 53–57°, aus Ligroin Schmp. 56–58°.

$C_8H_6Cl_2O_3S$  (253.1) Ber. C 37.96 H 2.39 Cl 28.01 S 12.67

Gef. C 38.09 H 2.49 Cl 27.63 S 12.44

*o*-Carbamoyl-phenylmethansulfonamid (**18**) wurde mit Schmp. 205–208° bei der Darstellung von **2a** nach Methode d) in 56proz. Ausb. (3.6 g) erhalten. Aus Wasser Schmp. 208–211°.

$C_8H_{10}N_2O_3S$  (214.2) Ber. C 44.85 H 4.70 N 13.08 S 14.97

Gef. C 45.15 H 4.77 N 13.22 S 15.25

*6-Nitro-3,4-dihydro-1H-2,3-benzothiazinon-(4)-2,2-dioxid (22)*: Der Lösung von 19,7 g (0,10 Mol) **2a** in 100 ccm konz. Schwefelsäure ließ man das Gemisch von 8,2 ccm rauchender (*d* 1,52) Salpetersäure in 30 ccm konz. Schwefelsäure bei 0–5° zutropfen. Nach weiterem 6stdg. Rühren bei dieser Temp. wurde in Eis gegossen und über Nacht bei 0° aufbewahrt. Das abgeschiedene Produkt wurde abgesaugt, gründlich gewaschen und aus 95proz. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 17 g (70%) blaßgelbe Kristalle, Schmp. 196–200°. Die Elementaranalyse ergab korrekte Werte, dünnschichtchromatographisch wurde jedoch die Anwesenheit kleinerer Mengen eines Nebenproduktes angezeigt. Zur Reinigung wurden 2,74 g (11,3 mMol) in 200 ccm Methanol gelöst und der gerührten Lösung 5,70 ccm 1,98*n* methanolisches Kaliumhydroxid bei Raumtemp. zugegeben. Nach einigen Stdn. wurde der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt und mit wenig Methanol gewaschen. Das so erhaltene Kaliumsalz (1,31 g) wurde in Wasser (30 ccm) gelöst, die Lösung filtriert und mit verd. Salzsäure angesäuert. Nach Stehenlassen in der Kälte wurden 1,02 g (37%) dünnschichtchromatographisch reines **22**, Schmp. 205–215°, erhalten. Aus Essigester Schmp. 222–225° (Zers.).

$C_8H_6N_2O_5S$  (242,2) Ber. C 39,67 H 2,50 N 11,57 Gef. C 39,81 H 2,51 N 11,57

NMR: 5-H d  $\delta = 8,76$  ( $J_{5,7} \sim 2$  Hz); 7-H dd 8,58 ( $J_{7,5} \sim 2$ ,  $J_{7,8} = 8,5$  Hz); NH s (breit) 8,12; 8-H d 7,82 ( $J_{8,7} = 8,5$  Hz);  $CH_2$  s 5,24 ppm.

Die Oxydation des Produktes durch Kaliumpermanganat in alkalischem Medium (Natriumhydroxid) bei 70–80° lieferte 4-Nitro-phthalsäure (**24**), Schmp. 161–165° (aus Äther/Ligroin), wie beim Vergleich (Dünnschichtchromatographie, Misch-Schmp.) mit authentischem Material<sup>15)</sup> bestätigt wurde.

*6-Amino-3,4-dihydro-1H-2,3-benzothiazinon-(4)-2,2-dioxid (23)*: 2,42 g (10 mMol) Nitroverbindung **22** (Rohprodukt, Schmp. 196–200°) wurden in 100 ccm Methanol über 0,7 g 7,5proz. Pd/C hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand aus absol. Äthanol umkristallisiert: 1,25 g (59%) reines **23**, gelbliche Kristalle, Schmp. 227–230°.

$C_8H_8N_2O_3S$  (212,2) Ber. C 45,27 H 3,80 N 13,20 Gef. C 45,32 H 3,74 N 13,39