

Enrico Sianesi, Giuseppe Bonola, Roberto Pozzi und Paolo Da Re

Neue Benzothiazine, III¹⁾

3.4-Dihydro-1*H*-2.1-, 3.4-Dihydro-2*H*-1.2- und 3.4-Dihydro-1*H*-2.3-benzothiazin-*S,S*-dioxid

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

(Eingegangen am 20. November 1970)

3.4-Dihydro-1*H*-2.1-benzothiazin-2.2-dioxid (**2**) wird durch Dehydratisierung der Aminosulfonsäure **1** oder durch Pyrolyse des Hydrochlorids des entsprechenden Amino-sulfonamids **3** dargestellt. 3.4-Dihydro-2*H*-1.2-benzothiazin-1.1-dioxide **13** werden analog durch Dehydratisierung von **11** und außerdem durch Hydrierung der sauren Lösung des Cyan-sulfonamids **12** oder durch Alkali-Behandlung der Chloräthyl-sulfonamide **17** dargestellt. Ähnlich werden aus der Amino-sulfonsäure **27**, den Chlor-sulfonamiden **31** und dem Amino-sulfonamid **33** die 3.4-Dihydro-1*H*-2.3-benzothiazin-2.2-dioxide **28** erhalten. Einige Alkylierungs- und Nitrierungsprodukte werden beschrieben.

New Benzothiazines, III¹⁾

3.4-Dihydro-1*H*-2.1-, 3.4-Dihydro-2*H*-1.2-, and 3.4-Dihydro-1*H*-2.3-benzothiazine *S,S*-Dioxides

3.4-Dihydro-1*H*-2.1-benzothiazine 2.2-dioxides (**2**) is prepared by dehydration of the aminosulfonic acid **1** or by pyrolysis of the corresponding aminosulfonamide hydrochloride **3**. 3.4-Dihydro-2*H*-1.2-benzothiazine 1.1-dioxides, **13**, are prepared by analogous dehydration of **11** and also by hydrogenation in acid medium of the cyanosulfonamide **12** or by alkaline treatment of the chloroethylsulfonamides **17**. Similarly the 3.4-dihydro-1*H*-2.3-benzothiazine 2.2-dioxides, **28**, are obtained *via* the aminosulfonic acid **27**, the chlorosulfonamides **31**, and the aminosulfonamide **33**. Several alkylation and nitration products are reported.

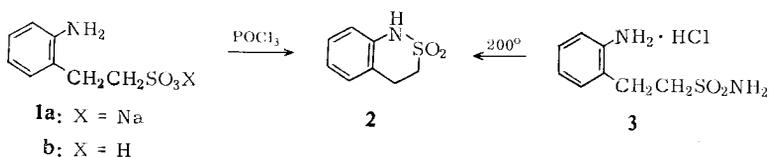
Im Rahmen unserer Untersuchungen über das 2.1-Benzothiazin-, 1.2-Benzothiazin- und 2.3-Benzothiazin-System beschäftigten wir uns mit der Synthese von 3.4-Dihydro-1*H*-2.1- (**2**), 3.4-Dihydro-2*H*-1.2- (**13**) und 3.4-Dihydro-1*H*-2.3-benzothiazin-*S,S*-dioxid (**28**); über die zugehörigen Ergebnisse wird hier berichtet.

Inzwischen haben Loev und Kormendy²⁾ über die Synthese des 3.4-Dihydro-1*H*-2.1-benzothiazin-2.2-dioxids (**2**) durch Cyclisierung des Natriumsalzes der 2-[*o*-Amino-phenyl]-äthansulfonsäure (**1a**) mit Acetylchlorid/Phosphorpentachlorid berichtet; außerdem ist eine zweite Darstellungsweise von **2** durch katalytische Hydrierung des 1*H*-2.1-Benzothiazin-2.2-dioxids bekannt geworden³⁾. Der erste Syntheseweg

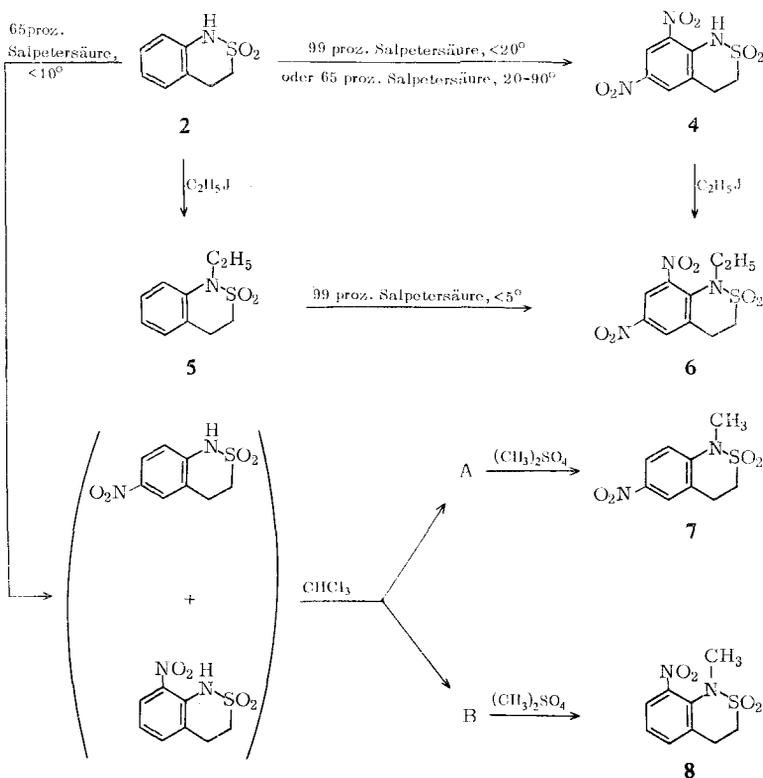
¹⁾ II. Mittel.: E. Sianesi, R. Redaelli, M. Bertani und P. Da Re, Chem. Ber. **103**, 1992 (1970).

²⁾ B. Loev und M. F. Kormendy, J. org. Chemistry **30**, 3163 (1965); vgl. Smith Kline & French Laboratories (Erf. B. Loev), Amer. Pat. 3 303 190, C. A. **66**, 65 486 (1967).

³⁾ S. Rossi und G. Pagani, Ann. chimica **56**, 741 (1966); B. Loev, M. F. Kormendy und K. M. Snader, J. org. Chemistry **31**, 3531 (1966).



entspricht im Wesentlichen dem von uns eingeschlagenen, nämlich Erhitzen von **1a** in Phosphoroxychlorid; unter diesen Bedingungen wurde ebenfalls das innere Salz **1b**, entgegen Angaben von *Loev* und *Kormendy*²⁾, leicht zu **2** cyclisiert. Ferner konnten wir **2** noch durch Pyrolyse von 2-[*o*-Amino-phenyl]-äthansulfonamid-hydrochlorid²⁾ (**3**) erhalten. Reaktionen und Derivate des Benzothiazins **2** sind in l. c.²⁾ beschrieben. Hier berichten wir über unsere Ergebnisse bei der Nitrierung von **2**.



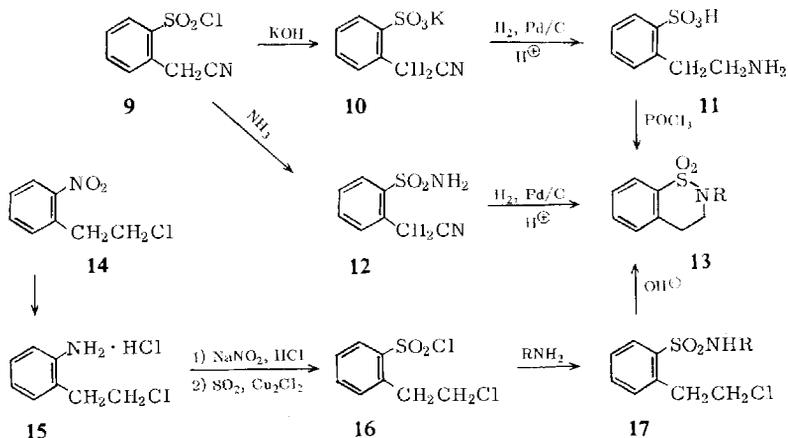
Mit rauchender Salpetersäure in der Kälte oder mit konzentrierter Salpetersäure in der Wärme lieferte **2** ein Dinitroderivat, vermutlich die 6,8-Dinitroverbindung **4** (siehe auch **7** und **8**); die ähnliche Nitrierung des *N*-Äthylderivats **5** ergab die Dinitroverbindung **6**, die auch von **4** durch Alkylierung zugänglich war. Wurde dagegen **2** mit konzentrierter Salpetersäure in der Kälte nitriert, erhielten wir als Rohprodukt ein mit Chloroform in zwei Fraktionen aufzutrennendes Gemisch (A schwer löslich und B löslich). Diese Fraktionen wurden einzeln methyliert und durch Säulenchromato-

graphie an Al_2O_3 und anschließendes Umkristallisieren in die reinen Mononitroverbindungen **7** bzw. **8** übergeführt. Da das UV-Spektrum (in Äthanol) von **7** bei 320 nm eine starke Absorptionsbande zeigt, die im Spektrum von **8** nicht auftritt, nehmen wir an, daß **7** das 6-Nitroderivat, **8** die 8-Nitroverbindung (sterisch behinderte Nitrogruppe) ist⁴). Die NMR-Spektren stützen die Strukturzuordnung.

3,4-Dihydro-2*H*-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid (**13**) ist, soweit uns bekannt, noch nicht beschrieben.

Einige Patente⁵) beschreiben die Darstellung von diuretisch wirksamen 7-Sulfamoyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzothiazin-1,1-dioxiden durch Cyclisierung von 2-[2,4-Bis-chlorsulfonyl-phenyl]-äthylchloriden mit Ammoniak oder mit primären Aminen. Bekannt^{6,7}) sind außerdem einige 3- und/oder 4-, ggf. auch *N*-substituierte 3,4-Dihydro-2*H*-1,2-benzothiazin-1,1-dioxide, die aus 1,2-Benzothiazin-1,1-dioxid-Systemen (letztere hauptsächlich durch Ringerweiterung von Saccharinverbindungen⁶) erhalten wurden.

13 wurde auf drei verschiedenen Wegen synthetisiert. *o*-Cyanmethyl-benzolsulfochlorid¹⁾ (**9**) wurde zum Kaliumsulfonat **10** hydrolysiert, dieses in saurer Lösung katalytisch zu *o*-[2-Amino-äthyl]-benzolsulfonsäure (**11**) hydriert und anschließend in siedendem Phosphoroxychlorid zu **13a** cyclisiert. **13a** wurde hingegen direkt aus dem Sulfonamid **12**¹⁾ durch katalytische Hydrierung unter den obigen Bedingungen mit guten Ausbeuten erhalten. Anders wurde 2-[*o*-Nitro-phenyl]-äthylchlorid (**14**)⁸) katalytisch zu *o*-[2-Chlor-äthyl]-anilin-hydrochlorid (**15**)⁹) hydriert, aus dem



⁴) Analog unterscheiden sich z. B. die UV-Spektren des *p*-Nitro- und *o*-Nitro-acetanilids (*P. Grammaticakis*, Bull. Soc. chim. France **1951**, 222) und können mit denen von **7** bzw. **8** in Beziehung gebracht werden.

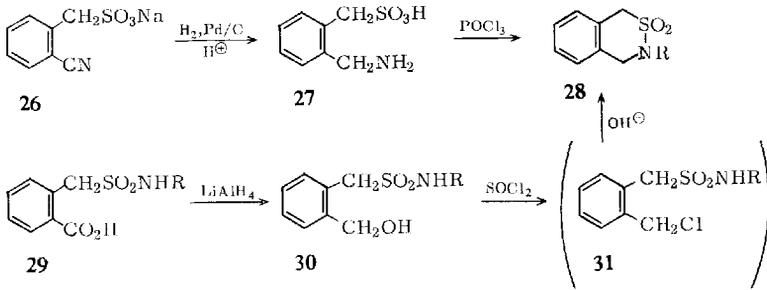
⁵) *Merck & Co., Inc.* (Erf. *J. B. Bicking* und *J. M. Sprague*), Amer. Pat. 3 113 075 und Franz. Pat. M 3136, C. A. **60**, 5514 (1964), und **64**, 11219 (1966).

⁶) *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).

⁷) *J. Weinstock* und *R. Y. Dunoff*, J. org. Chemistry **33**, 3342 (1968).

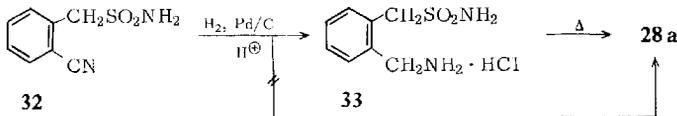
⁸) *E. Ferber*, Ber. dtsh. chem. Ges. **62**, 183 (1929); dort auch frühere Literatur.

⁹) *G. M. Bennett* und *M. M. Hafez*, J. chem. Soc. [London] **1941**, 287.



a; R = H; b; R = C₂H₅; c; R = C₆H₅

sulfonamide **29**¹⁾ mit Lithiumalanat zu den Carbinolen **30** reduziert und diese über die nicht isolierten Chlorverbindungen **31** alkalisch zu den Benzothiazinen **28** cyclisiert; als Beispiel wird die Darstellung von **28 c** aus **29 c** angegeben.



Als wir *o*-Cyan-phenylmethansulfonamid (**32**)¹⁾ unter den Bedingungen hydrierten, unter denen das Sulfonamid **12** zum Benzothiazin **13a** cyclisierte, erhielten wir das Benzylamin **33** und kein **28a**. Bei der thermischen Cyclisierung des Hydrochlorids **33** zu **28a** war die Ausbeute (9% Reinprodukt) wegen Verkohlungen unbefriedigend.

Wir danken herzlich Frau Dr. *S. Pagani Bradamante*, Institut für Industrielle Chemie der Universität Mailand, für die Aufnahme und Auslegung der NMR-Spektren, und Fräulein *B. Olgiatei* für die in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführten Elementaranalysen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden, wenn nicht anders angegeben, mit einem Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt und sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer Infracord-Gerät, die UV-Spektren mit einem Optica CF4-R und die NMR-Spektren (TMS als innerer Standard) mit dem Varian A 60 oder XL 100 aufgenommen.

2-[o-Amino-phenyl]-äthansulfonsäure, Natriumsalz (1a): 57.0 g (228 mMol) *2-[o-Nitro-phenyl]-äthansulfochlorid*²⁾ (aus *2-[o-Nitro-phenyl]-äthanthiol*¹⁴⁾ durch Oxydation mit Chlorgas in Tetrachlormethan/konz. Salzsäure bei 10–15° dargestellt) wurden mit 350 ccm Wasser solange gekocht, bis alles in Lösung ging. Es wurde abgekühlt, mit Äther gewaschen und i. Vak. eingedampft; sodann absol. Äthanol mehrmals nachdestilliert und der Rückstand in 1200 ccm 95proz. Äthanol gelöst. Die Lösung wurde in der Wärme mit ca. 5proz. äthanol. *Natronlauge* (aus konz. Natronlauge und 95proz. Äthanol) gegen Methylorange neutralisiert, bei Rückflußtemp. mit soviel Wasser verdünnt, bis das ausgeschiedene Salz sich vollständig auflöste, mit Aktivkohle behandelt und durch einen erwärmten Trichter filtriert. Das aus-

¹⁴⁾ *J. Goerdeler* und *J. Kandler*, Chem. Ber. **92**, 1692 (1959).

kristallisierte Salz wurde abgesaugt und bei 100° getrocknet: 40 g weiße, hygroskopische 2-[*o*-Nitro-phenyl]-äthansulfonsäure, Natriumsalz. Nach Eindampfen der Mutterlauge und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol/wenig Wasser wurden weitere 6.0 g erhalten. Gesamtausb. 79%. Für die Analyse wurde eine Probe umkristallisiert, gut pulverisiert und mit der Luftfeuchtigkeit ins Gleichgewicht gesetzt: Schmp. ~200° (unscharf).

Na[C₈H₈NO₅S·H₂O (271.2) Ber. C 35.43 H 3.72 N 5.16 1H₂O 6.64
Gef. C 35.19 H 3.52 N 5.04 H₂O 6.96

6.6 g (26.1 mMol) trocknes Natriumsalz wurden in 160 ccm Methanol über 0.3 g 10proz. Pd/C hydriert. Dann wurde filtriert, bis etwa zur Hälfte eingengt, mit dem gleichen Volumen Äther verdünnt und bei 0° aufbewahrt: 5.5 g (94%) Rohprodukt; aus 95proz. Äthanol Blättchen, Zers.-P. ab ca. 295°.

Na[C₈H₁₀NO₃S (223.2) Ber. C 43.04 H 4.52 N 6.27 S 14.36
Gef. C 43.12 H 4.74 N 6.01 S 14.08

3.4-Dihydro-1 H-2.1-benzothiazin-2.2-dioxid (2)

a) 20.0 g (89.6 mMol) **1a** in 120 ccm Phosphoroxchlorid wurden 1 Stde. gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand mit Eis versetzt und unter Rühren und Kühlen mit 30proz. Natronlauge alkalisiert. Die erhaltene Lösung wurde unter Aufrechterhaltung des alkalischen pH allmählich auf 70° erwärmt, mit Aktivkohle behandelt, filtriert, abgekühlt und mit Salzsäure gefällt. Nach Kühlen wurde der Festkörper abgesaugt, gewaschen und aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert: 10.2 g (62%), Schmp. 155–157° (Lit.²⁾: 154–155°.

C₈H₉NO₂S (183.2) Ber. C 52.44 H 4.95 N 7.64 S 17.50
Gef. C 52.78 H 4.93 N 7.53 S 17.50

b) 7.7 g (38.3 mMol) **1b**²⁾ wurden mit 46 ccm Phosphoroxchlorid 3 Stdn. gekocht und wie bei a) aufgearbeitet: 4.0 g (57%) umkristallisiertes Produkt, Schmp. 155–157°.

c) 7.3 g (31.7 mMol) 2-[*o*-Nitro-phenyl]-äthansulfonamid²⁾ wurden in 200 ccm Methanol und 7 ccm konz. Salzsäure über 0.2 g 10proz. Pd/C hydriert. Dann wurde eingedampft, der Rückstand getrocknet und aus absol. Äthanol umkristallisiert: 6.0 g (80%) 2-[*o*-Amino-phenyl]-äthansulfonamid-hydrochlorid (**3**), Schmp. 186–188°.

C₈H₁₃N₂O₂S]Cl (236.7) Ber. C 40.59 H 5.54 Cl 14.98 N 11.83
Gef. C 40.70 H 5.65 Cl 14.84 N 12.04

1.50 g (6.34 mMol) Hydrochlorid **3** wurden im Ölbad 15 Min. auf 200° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde in *n*NaOH aufgenommen, filtriert und mit Salzsäure gefällt. Aus wäßrigem Äthanol 0.85 g (73%) **2**, Schmp. 155–157°.

6.8-Dinitro-3.4-dihydro-1 H-2.1-benzothiazin-2.2-dioxid (4)

a) 5.0 g (27.3 mMol) **2** wurden, da die Reaktion sehr stürmisch verläuft, in sehr kleinen Anteilen in 30 ccm 99proz. Salpetersäure (*d* 1.52) unter Rühren und unterhalb 20° eingetragen. Dann wurde in 150 ccm eiskaltes Wasser gegossen, das Produkt abgesaugt und gewaschen (6.8 g); aus Butanon 4.3 g (57%) goldgelbe Kristalle, Schmp. 245–247°.

C₈H₇N₃O₆S (273.2) Ber. C 35.17 H 2.58 N 15.38 S 11.74
Gef. C 35.28 H 2.76 N 15.08 S 11.79

b) 5.0 g (27.3 mMol) **2** wurden bei ca. 20° in 20 ccm konz. Salpetersäure (*d* 1.40) eingetragen, dann wurde einige Min. bei Raumtemp. gerührt, sehr langsam auf 90° erwärmt und schließlich in Eis gegossen. Aufarbeitung wie bei a) ergab 4.6 g (61%) **4**, Schmp. 246°.

1-Äthyl-3.4-dihydro-1 H-2.1-benzothiazin-2.2-dioxid (**5**): 3.66 g (20 mMol) **2** und 1.8 ccm (~22 mMol) Äthyljodid in 20 ccm äthanol. Natriumäthylat-Lösung (22 mMol) wurden

15 Stdn. gekocht. Nach Verdampfen wurde der Rückstand mit Alkalilauge versetzt, abgesaugt, gewaschen und getrocknet; aus Ligroin 2.2 g (52%) Nadeln, Schmp. 47–48°.

$C_{10}H_{13}NO_2S$ (211.3) Ber. C 56.84 H 6.20 N 6.63 Gef. C 56.95 H 6.46 N 6.62

6.8-Dinitro-1-äthyl-3.4-dihydro-1H-2.1-benzothiazin-2.2-dioxid (6)

a) In 50 g (33 ccm) 99proz. *Salpetersäure* wurden unter Rühren und unterhalb 5° 5.0 g (23.7 mMol) **5** in kleinen Anteilen vorsichtig eingetragen. Nach weiteren 5 Min. im Eisbad wurde auf Eis gegossen, das Produkt abgesaugt und gewaschen; aus Butanon 5.6 g (78%) gelbe Kristalle, Schmp. 158–160°.

$C_{10}H_{11}N_3O_6S$ (301.3) Ber. C 39.86 H 3.68 N 13.95 Gef. C 39.81 H 3.65 N 14.05

b) 5.2 g (19 mMol) **4** und 2.0 g (23.8 mMol) *Natriumhydrogencarbonat* wurden in heißem Wasser (30 ccm) gelöst. Beim Erkalten fiel ein Festkörper aus, der abgesaugt, mit wenigem eiskaltem Wasser, dann mit Äthanol gewaschen und i. Vak. bei 100° getrocknet wurde: 5.2 g (17.6 mMol) orangegelbes *Natriumsalz von 4*. Es wurde mit 2.8 g (18 mMol) *Äthyljodid* in 35 ccm Dimethylformamid 2 Stdn. bei 100° umgesetzt; nach Abkühlen wurde in 400 ccm Wasser gegossen und mit Natriumhydroxid schwach alkalisch gemacht: 1.3 g (22%), Schmp. 155–160°; aus absol. Äthanol Schmp. 158–160°.

6-Nitro-1-methyl-3.4-dihydro-1H-2.1-benzothiazin-2.2-dioxid (7): 10.0 g (54.6 mMol) pulverisiertes **2** wurden bei <10° in 50 ccm 65proz. *Salpetersäure* (d 1.40) portionsweise eingetragen. Die erhaltene Lösung wurde unter Rühren in Eis/Wasser gegossen und bei 0° aufbewahrt, dann das abgeschiedene Pulver abgesaugt, mit eiskaltem Wasser gewaschen, getrocknet und mit 400 ccm Chloroform gekocht. Nach 24 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde das Ungelöste (*Fraktion A*) abgesaugt und mit 50 ccm Chloroform gewaschen (Mutterlauge = *Fraktion B* s. u. bei **8**). So wurden 5.0 g natriumhydrogencarbonatlösliches Material erhalten, das, in 60 ccm trockenem Aceton suspendiert, mit 4.6 g *Kaliumcarbonat* und 2.1 ccm *Dimethylsulfat* 4 Stdn. gekocht wurde. Nach Zugabe von weiteren 0.9 ccm *Dimethylsulfat* wurde nochmals 4 Stdn. gekocht und dann abgekühlt. Der Bodenkörper wurde abfiltriert und mit trockenem Aceton gewaschen. Der nach Abdampfen verbliebene Rückstand wurde in heißem, trockenem Benzol eben gelöst, die Lösung filtriert und noch warm an 25 g Aluminiumoxid mit Benzol (100 ccm) chromatographiert. Nach Eindampfen des Eluats kamen aus absol. Äthanol 4.0 g (30%) dünn-schichtchromatographisch reine, gelbe Kristalle, Schmp. 106–107°.

$C_9H_{10}N_2O_4S$ (242.3) Ber. C 44.62 H 4.16 N 11.56 Gef. C 44.67 H 4.44 N 11.63

UV (absol. Äthanol): λ_{\max} ($\epsilon \cdot 10^3$) 226 nm (6.7), 320 (11.5).

NMR (100 MHz, DMSO- d_6): Aromat. H (ABX-System) τ 1.93 (5-H), 1.96 (7-H) und 2.84 (8-H) ($J_{7,8} = 8.5$, $J_{5,7} = 2.5$, $J_{5,8} \sim 1$ Hz); CH_2CH_2 m 6.1–6.6; CH_3 s 6.65.

8-Nitro-1-methyl-3.4-dihydro-1H-2.1-benzothiazin-2.2-dioxid (8): Der Rückstand aus der chloroformischen Mutterlauge (*Fraktion B*, 5.5 g natriumhydrogencarbonatlösliches Produkt) wurde wie bei **7** methyliert und gereinigt: aus Benzol 3.29 g (24%) gelbe Nadeln, Schmp. 136°.

$C_9H_{10}N_2O_4S$ (242.3) Ber. C 44.62 H 4.16 N 11.56 Gef. C 44.71 H 4.42 N 11.29

UV (absol. Äthanol): λ_{\max} ($\epsilon \cdot 10^3$) 226 nm (8).

NMR (100 MHz, DMSO- d_6): Aromat. H (ABC-System) τ 2.13 (7-H dd), 2.42 (5-H dd) und 2.53 (6-H dd) ($J_{6,7} = 7.75$, $J_{5,7} = 1.7$, $J_{5,6} = 8.2$ Hz); CH_2CH_2 m 6.15–6.75; CH_3 s 6.88.

o-Cyanmethyl-benzolsulfonsäure, *Kaliumsalz* (10): 23.9 g (111 mMol) *Sulfochlorid 9*^U in 1250 ccm Methanol wurden mit zwei Äquivalenten (12.45 g) *Kaliumhydroxid* in 65 ccm Methanol versetzt. Bei Raumtemp. schied sich zuerst feinpulvriges Kaliumchlorid ab. Sobald

sich an den Gefäßwänden nadelförmige Kristalle zu bilden begannen, wurde filtriert und bei 0° aufbewahrt, wobei 16.5 g **10** anfielen. Weitere 5.0 g (Gesamtausbe. 82%) wurden beim Einengen und anschließenden Umkristallisieren (85proz. Methanol) des abgeschiedenen Festkörpers erhalten. Aus wäßrigem Methanol weiße Nadelchen, Schmp. 316–321°.

$\text{K}[\text{C}_8\text{H}_6\text{NO}_3\text{S}$ (235.3) Ber. C 40.83 H 2.57 N 5.95 Gef. C 40.44 H 2.71 N 5.96

o-[2-Amino-äthyl]-benzolsulfonsäure (**11**): Die Lösung von 30.0 g (127.5 mMol) **10** in 1800 ccm Methanol wurde mit 100 ccm konz. Salzsäure versetzt, mit Eis gekühlt und nach Filtrieren (Kaliumchlorid) über 5 g 10proz. Pd/C hydriert. Vom Katalysator wurde abfiltriert, mit warmem Wasser gewaschen und zur Trockene eingedampft: aus wäßr. Äthanol 18 g (70%), Schmp. ~330°.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (201.2) Ber. C 47.75 H 5.51 N 6.96 S 15.93
Gef. C 47.44 H 5.19 N 6.75 S 15.81

o-[2-Chlor-äthyl]-anilin-hydrochlorid (**15**): 96.0 g (517 mMol) **14**⁸⁾, in 550 ccm Methanol gelöst, wurden mit 170 ccm 15proz. (Gew./Vol.) methanol. Salzsäure versetzt und über 5 g 10proz. Pd/C hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde unter Stickstoff eingedampft und dann Benzol nachdestilliert, der feste Rückstand mit wenig kaltem Isopropylalkohol versetzt und abgesaugt: 80 g (80.5%) rohes **15**, Schmp. (im Kapillarrohr) ~169° (Zers.) (Lit.⁹⁾: 174°); es wurde ohne Reinigung zur Darstellung von **16** verwandt. Aus Isopropylalkohol oder 2*n* HCl Schmp. (im Kapillarrohr, auf 165° vorerwärmtes Bad) 172–174° (Zers.).

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClNCl}$ (192.1) Ber. C 50.02 H 5.77 Cl 36.92 N 7.29
Gef. C 49.71 H 6.13 Cl 37.13 N 7.23

o-[2-Chlor-äthyl]-benzolsulfochlorid (**16**): 34.5 g (180 mMol) rohes **15** wurden im Gemisch von 20 ccm Wasser, 20 ccm Essigsäure und 40 ccm Salzsäure suspendiert und bei 5° mit 12.5 g (180 mMol) Natriumnitrit in 30 ccm Wasser diazotiert. Die eiskalte Lösung wurde filtriert (Aktivkohle) und unter Rühren in das Gemisch von 200 ccm Benzol, 180 ccm Essigsäure, 54 g Schwefeldioxid und 11 g Kupfer(I)-chlorid gegossen. Beim Erwärmen auf ~25° kam die Reaktion in Gang und ging unter Selbsterwärmung (Temperaturanstieg auf ~40°) weiter. Nach 30 Min. wurde mit 300 ccm Wasser versetzt, die Benzolschicht abgetrennt und die wäßrige Phase mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der braune ölige Rückstand¹⁵⁾ (31 g) wurde i. Vak. destilliert: 15 g gelbliches Öl, Sdp._{0.4} 117–121°, das beim Erkalten zum größten Teil erstarrte. Es wurde auf einer Tonplatte abgepreßt, mit wenig kaltem Petroläther versetzt und abgesaugt: 11 g (25.5%), Schmp. 43–45°, aus Petroläther Schmp. 43–45°.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_2\text{S}$ (239.1) Ber. C 40.18 H 3.37 Cl 29.66 S 13.41
Gef. C 39.88 H 3.22 Cl 29.36 S 13.69

o-[2-Chlor-äthyl]-benzolsulfonsäure-anilid (**17c**): 0.48 g (2.0 mMol) **16**, 10 ccm wasserfreies Benzol und 0.41 g (4.4 mMol) Anilin wurden 1 Stde. gekocht, dann abgekühlt, mit 10 ccm Benzol verdünnt und mit verd. Salzsäure und mit Wasser im Scheidetrichter gewaschen. Trocknen und Eindampfen der Benzollösung lieferte 0.54 g (91%), Schmp. 114–117°; aus Benzol/Ligroin 0.46 g (78%), Schmp. 117–119°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$ (295.8) Ber. C 56.85 H 4.77 N 4.74 Cl 11.99
Gef. C 56.89 H 4.80 N 4.74 Cl 12.28

¹⁵⁾ Dieses Rohmaterial wurde auch direkt zur Darstellung einiger *N*-substituierter Benzothiazine **13** über die nicht isolierten sek. Sulfonamide **17** erfolgreich benützt. Der Gehalt an Sulfochlorid (rund 50%) wurde nach Behandeln in der Kälte mit bekannten Mengen überschüssiger Kalilauge titrimetrisch bestimmt.

3.4-Dihydro-2H-1.2-benzothiazin-1.1-dioxid (**13a**)

a) 7.04 g (35 mMol) **11** wurden in 70 ccm *Phosphoroxchlorid* 1.5 Stdn. gekocht. Nach Abdampfen i. Vak. wurde der Rückstand mit Eis/20proz. *Natronlauge* versetzt, die alkalische Lösung in der Wärme mit Aktivkohle behandelt, filtriert und mit Salzsäure angesäuert: 3.5 g (54%) Blättchen vom Schmp. 154.5–155.5°. Aus Wasser Nadelchen, Schmp. 157–158°.

$C_8H_9NO_2S$ (183.2) Ber. C 52.44 H 4.95 N 7.64 S 17.50

Gef. C 52.55 H 4.89 N 7.90 S 17.23

NMR (60 MHz, DMSO- d_6): Aromat. H und NH m τ 2.1–2.9; NCH₂ t 6.4, PhCH₂ t 7.08 ($J = 6$ Hz).

IR (Nujol): ν_{NH} 3220; antisymm. ν_{SO_2} 1305; symm. ν_{SO_2} 1170 oder 1155/cm.

b) 40.0 g (204 mMol) sorgfältig entfärbtes, kristallisiertes **12**¹⁾ wurden in 2 l Methanol, 400 ccm Wasser und 40 ccm konz. Salzsäure über 6 g 10proz. *Pd/C* hydriert. Nach Filtrieren und Einengen kristallisierten in der Kälte 29 g (77%), Schmp. 155–157°.

c) Die Suspension von 0.30 g (1.25 mMol) **16** in 3 ccm konz. *Ammoniak* wurde auf dem Wasserbad erwärmt, wobei das suspendierte Material zunächst schmolz und dann wieder erstarrte. Nach Zugabe von 2 ccm 5proz. *Natronlauge* wurde weitere 0.5 Stdn. erwärmt und nach dem Erkalten mit *Salzsäure* angesäuert: 0.22 g Rohprodukt, aus Wasser 0.19 g (83%) reines **13a**, Schmp. 156–157°.

2-Äthyl-3.4-dihydro-2H-1.2-benzothiazin-1.1-dioxid (**13b**): Zu 0.87 g (37.8 mg-Atom) *Natrium* in 30 ccm absol. Äthanol wurde die Lösung von 6.80 g (37.1 mMol) **13a** in 100 ccm absol. Äthanol und darauf 3.1 ccm (ca. 38 mMol) *Äthyljodid* zugegeben. Es wurde 6 Stdn. gekocht und eingedampft, der Rückstand mit Äther/3proz. *Natronlauge* geschüttelt und die Ätherlösung getrocknet und eingedampft. Aus dem hinterbliebenen Öl destillierten bei Sdp._{0.5} 166–168° 5.35 g (68%); nach langem Stehenlassen entstand ein Festkörper, Schmp. 60–61° (aus Diisopropyläther).

$C_{10}H_{13}NO_2S$ (211.3) Ber. C 56.85 H 6.20 N 6.63 Gef. C 57.15 H 6.32 N 6.67

2-Phenyl-3.4-dihydro-2H-1.2-benzothiazin-1.1-dioxid (**13c**): 7.40 g (25 mMol) **17c** wurden in 30 ccm *n NaOH* auf dem Wasserbad 0.5 Stdn. erwärmt, wobei sich ein Öl abschied, das nach dem Erkalten erstarrte. Es wurde abgesaugt, gewaschen, getrocknet (Schmp. 85–87°) und aus Benzol/Ligroin umkristallisiert: 5.7 g (88%), Schmp. 86–87°.

$C_{14}H_{13}NO_2S$ (259.3) Ber. C 64.85 H 5.05 N 5.40 S 12.36

Gef. C 64.73 H 5.02 N 5.16 S 12.07

NMR (60 MHz, CDCl₃): 8-H m τ 2.25; aromat. H m 2.8; NCH₂ t 5.88, PhCH₂ t 6.93 ($J = 6$ Hz).

Katalytische Reduktion von o-Cyanmethyl-benzolsulfonsäure-anilid (18): Die Lösung von 1.36 g (5 mMol) **18**¹⁾ in 50 ccm Methanol wurde mit 10 ccm Wasser und 2 ccm konz. Salzsäure versetzt und über 0.5 g 10proz. *Pd/C* bis zur Beendigung der *Wasserstoff*-Aufnahme (ca. 8 Stdn.) hydriert. Es wurde filtriert, eingedampft und vollständig getrocknet, der Rückstand wiederholt mit Äther digeriert und mit 45 ccm Wasser unter gelindem Erwärmen versetzt. Nach Stehenlassen bei Raumtemp. wurde die wäßrige Lösung filtriert, mit dem gleichen Volumen konz. *Salzsäure* versetzt und in der Kälte aufbewahrt: 0.56 g (35%) i. Vak. über Kaliumhydroxid getrocknetes **19-Hydrochlorid**, Schmp. 206–208°.

$C_{14}H_{17}N_2O_2S[Cl]$ (312.8) Ber. C 53.76 H 5.48 Cl 11.33 N 8.95

Gef. C 53.39 H 5.70 Cl 11.49 N 9.07

Aus der wäßrigen Lösung von **19-Hydrochlorid** wurde die *Base* mit *Natriumhydrogencarbonat* freigesetzt, Schmp. 188–190°.

$C_{14}H_{16}N_2O_2S$ (276.4) Ber. C 60.86 H 5.84 N 10.14 S 11.60
Gef. C 60.58 H 5.84 N 9.91 S 11.66

Die Ätherauszüge wurden gewaschen, getrocknet und eingedampft: aus Benzol/Ligroin 0.10 g **20** + **13c** (Dünnschichtchromatographie), Schmp. 82–83°. Trennung der beiden Bestandteile gelang nur durch präparative Dünnschichtchromatographie an Silicagel mit Benzol als Laufmittel: so lieferten 1.8 g (aus verschiedenen Ansätzen) 95 mg aus Benzol/Cyclohexan umkristallisiertes **13c**, Blättchen, Schmp. 86–86.5°, und 1.25 g (aus Cyclohexan) **2-Phenyl-2-H-1.2-benzothiazin-1.1-dioxid (20)**, lange Kristalle vom Schmp. 95–95.5°.

$C_{14}H_{11}NO_2S$ (257.3) Ber. C 65.35 H 4.31 N 5.44 O 12.44 S 12.46
Gef. C 65.17 H 4.49 N 5.36 O 12.29 S 12.16

NMR (60 MHz, $CDCl_3$): 8-H m τ 2.1; arom. H m 2.6; NCH d 3.28, PhCH d 3.62. ($J = 7.8$ Hz).

Reines **20** (100 mg), in Methanol/Wasser/konz. Salzsäure 20:4:0.4 (10 ccm) gelöst, wurde über 5proz. Pd/C mit *Wasserstoff* geschüttelt; erst nach rund 60 Stdn. war **20** vollständig hydriert (dünnschichtchromatographische Prüfung). Übliche Aufarbeitung ergab weiße Kristalle, Schmp. 87° (Benzol/Hexan), identisch mit **13c** (Misch-Schmp., IR- und DC-Vergleich).

2.7-Dinitro-3.4-dihydro-2-H-1.2-benzothiazin-1.1-dioxid (21): 15.7 g (85.7 mMol) **13a** wurden unter Rühren bei 10–15° in 100 ccm 99proz. *Salpetersäure* (d 1.52) in Portionen eingetragen. Es wurde weitere 30 Min. gerührt, dann in 500 ccm eiskaltes Wasser gegossen, der abgeschiedene Festkörper abgesaugt, getrocknet (21.4 g) und aus Benzol umkristallisiert: 16.3 g (69%) gelbes **21**, Schmp. 134–136°, das sich bei 150° heftig zersetzt.

$C_8H_7N_3O_6S$ (273.2) Ber. C 35.17 H 2.58 N 15.38 S 11.74
Gef. C 35.12 H 2.55 N 15.73 S 11.71

2-Äthoxycarbonyl-3.4-dihydro-2-H-1.2-benzothiazin-1.1-dioxid (23): 2.0 g (10.9 mMol) **13a** wurden in 9 ccm wasserfreiem *Pyridin* in der Kälte mit 1.1 ccm (ca. 11.5 mMol) *Chlorameisensäure-äthylester* umgesetzt. Man beließ über Nacht bei Raumtemp., goß dann auf Eis und säuerte mit Salzsäure an. Der Festkörper wurde abgesaugt, gewaschen und in Äther gelöst, die Ätherlösung mit eiskalter, verd. Natronlauge und mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Benzol/Ligroin 1.45 g (52%), Schmp. 70–71°.

$C_{11}H_{13}NO_4S$ (255.3) Ber. C 51.75 H 5.13 N 5.49 Gef. C 52.03 H 5.27 N 5.39

7-Nitro-2-äthoxycarbonyl-3.4-dihydro-2-H-1.2-benzothiazin-1.1-dioxid (24): 2.55 g (10 mMol) **23** wurden portionsweise in 13 ccm bei 5–10° gerührte 99proz. *Salpetersäure* (d 1.52) eingetragen. Es wurde weitere 30 Min. gerührt, in 50 ccm eiskaltes Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert, der Extrakt mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Benzol 1.8 g (60%), Schmp. 124–126°.

$C_{11}H_{12}N_2O_6S$ (300.3) Ber. C 44.00 H 4.03 N 9.33 Gef. C 44.17 H 4.29 N 9.05

7-Nitro-3.4-dihydro-2-H-1.2-benzothiazin-1.1-dioxid (25): In die siedende Lösung von 2.70 g (9.0 mMol) **24** in 50 ccm 95proz. Äthanol wurde 2 Stdn. ein schwacher *Ammoniak*-Strom eingeleitet. Nach dem Verdampfen wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und mit verd. *Natronlauge* gelöst. Nach Filtrieren fällte konz. *Salzsäure* 1.89 g (92%), Schmp. 158–160°. Aus Benzol/Äthanol Schmp. 159–161°.

$C_8H_8N_2O_4S$ (228.3) Ber. C 42.10 H 3.53 N 12.27 Gef. C 42.04 H 3.85 N 12.31

NMR (60 MHz, DMSO- d_6): 8-H dd τ 1.70, 6-H dd 1.83, 5-H und NH m 2.48 ($J_{5,8} = 0.5$, $J_{6,8} = 2.3$, $J_{5,6} = 8.5$ Hz); NCH_2 t 6.35, $PhCH_2$ t 6.93 ($J = 6$ Hz).

7-Amino-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid (22)

a) Die Lösung von 10.7 g (39 mMol) **21** in 1 l Methanol wurde mit 20 ccm 25proz. (Gew./Vol.) alkohol. *Salzsäure* versetzt und über 0.5 g 10proz. *Pd/C* in ca. 6 Stdn. hydriert. Dann wurde die Lösung filtriert und eingedampft, der Rückstand in verd. *Natronlauge* gelöst, die Lösung nach Filtrieren mit so viel konz. *Salzsäure* versetzt, bis das zunächst abgeschiedene Material sich wieder löste. Nach erneutem Filtrieren wurde mit *Natriumhydrogencarbonat* neutralisiert: 5.7 g Rohprodukt. Aus Methanol 5.0 g (64%), Schmp. 250–254°.

$C_8H_{10}N_2O_2S$ (198.2) Ber. C 48.47 H 5.08 N 14.13 Gef. C 48.78 H 5.11 N 14.15

b) 1.14 g (5.0 mMol) **25** in 100 ccm Methanol wurden mit 2.5 ccm 15proz. (Gew./Vol.) alkohol. *Salzsäure* versetzt und über 0.1 g 10proz. *Pd/C* hydriert. Es wurde filtriert, eingedampft und der Rückstand mit *Natriumhydrogencarbonatlösung* versetzt: 0.9 g (90%), Schmp. 252–255°. Aus Methanol Schmp. 252–255°.

o-Aminomethyl-phenylmethansulfonsäure (**27**): 42.0 g (17.7 mMol) *o*-Cyan-phenylmethansulfonsäure, Natriumsalz-Monohydrat (**26**·H₂O) (aus *o*-Tolunitril durch Seitenkettenbromierung mit *N*-Brom-succinimid¹⁶⁾ und anschließende Umsetzung mit Natriumsulfid¹³⁾ in 2.2 l Methanol wurden mit 125 ccm konz. *Salzsäure* versetzt und über 7 g 10proz. *Pd/C* hydriert. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und mit warmem Wasser gewaschen, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus wäßr. Äthanol umkristallisiert: 28 g (78%), Schmp. über 300°.

$C_8H_{11}NO_3S$ (201.2) Ber. C 47.75 H 5.51 N 6.96 S 15.93
Gef. C 47.82 H 5.77 N 6.74 S 15.82

o-Hydroxymethyl-phenylmethansulfonsäure-anilid (**30c**): Zur Suspension von 1.0 g (26.3 mMol) *Lithiumalanat* in 40 ccm Tetrahydrofuran (auf LiAlH₄ destilliert) tropfte man in ca. 20 Min. die Lösung von 3.0 g (10.3 mMol) **29c**¹⁾ in 20 ccm trockenem Tetrahydrofuran (Außenkühlung und Stickstoffatmosphäre). Nach 30 Min. Rühren bei Raumtemp. und nach 4 Stdn. gelinden Rückfließens wurde abgekühlt, das überschüss. *Lithiumalanat* mit Wasser vorsichtig beseitigt, mit konz. *Salzsäure* angesäuert, filtriert, mit Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgezogen. Die Auszüge wurden mit *Natriumhydrogencarbonatlösung* gewaschen, dann getrocknet und eingedampft: aus Benzol 1.9 g (66%), Schmp. 110–112°.

$C_{14}H_{15}NO_3S$ (229.3) Ber. C 60.63 H 5.45 N 5.05 Gef. C 60.86 H 5.64 N 5.11

o-Aminomethyl-phenylmethansulfonamid-hydrochlorid (**33**): 9.2 g (47 mMol) *o*-Cyan-phenylmethansulfonamid (**32**)¹⁾ in 185 ccm Methanol, versetzt mit 37 ccm Wasser und 18.5 ccm konz. *Salzsäure*, wurden über 1 g 10proz. *Pd/C* hydriert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhält man aus wäßrigem Äthanol 8.8 g (79%), Schmp. 228–230°.

$C_8H_{13}N_2O_2S]Cl$ (236.7) Ber. C 40.59 H 5.54 Cl 14.98 N 11.83
Gef. C 40.27 H 5.36 Cl 15.14 N 12.11

3,4-Dihydro-1H-2,3-benzothiazin-2,2-dioxid (28a)

a) Die Suspension von 9.05 g (45 mMol) **27** in 90 ccm *Phosphoroxchlorid* wurde bis zur vollständigen Lösung gekocht (ca. 1.5 Stdn.). Nach Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand mit Eis/20proz. *Natronlauge* versetzt, die alkalische Lösung mit Aktivkohle in der Wärme behandelt, filtriert, mit *Salzsäure* angesäuert und in der Kälte aufbewahrt: 3.7 g (45%), Schmp. 139–141°. Aus Wasser Schmp. 142°.

$C_8H_9NO_2S$ (183.2) Ber. C 52.44 H 4.95 N 7.64 S 17.50
Gef. C 52.23 H 5.03 N 7.82 S 17.20

¹⁶⁾ Vgl. *Fa-Ki Tcheou, Yu-Tsun Shih* und *Kwan-Liang Lee*, *J. Chin. chem. Soc.* **17**, 150 (1950), *C. A.* **47**, 3254 (1953).

NMR (60 MHz, DMSO- d_6): Aromat. H und NH m τ 2.5–3; NCH₂ und SCH₂ br. s 5.55 und br. s 5.6.

IR (Nujol): ν_{NH} 3260; antisymm. ν_{SO_2} 1325; symm. ν_{SO_2} 1175 oder 1135/cm.

b) 300 mg (1.26 mMol) **33** wurden in einem Reagenzrohr 10 Min. auf 250° (Metallbad) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die schwarze, feste Masse mit verd. *Natronlauge* verrieben und digeriert, das Gemisch filtriert und mit *Salzsäure* angesäuert, wobei sich zuerst rötliches, schmieriges Material und dann, nach Stehenlassen in der Kälte, lange Nadeln abschieden. Durch gelindes Erwärmen wurden sie wieder aufgelöst und aus der filtrierten Lösung auskristallisieren gelassen: 21 mg (9%) reines **28a**, Schmp. 142°.

3-Äthyl-3.4-dihydro-1H-2.3-benzothiazin-2.2-dioxid (28b): Aus **28a** wie bei **13b** beschrieben; aus Benzol/Petroläther umkristallisiert Ausb. 66%, Schmp. 69–70°.

C₁₀H₁₃NO₂S (211.3) Ber. C 56.85 H 6.20 N 6.63 Gef. C 56.94 H 6.28 N 6.63

3-Phenyl-3.4-dihydro-1H-2.3-benzothiazin-2.2-dioxid (28c): 5.54 g (20 mMol) **30c** wurden in 15 ccm *Thionylchlorid* portionsweise eingetragen. Nachdem die anfangs heftige Reaktion abgeklungen war, wurde 30 Min. zum Rückfluß gekocht, dann eingedampft und der Rückstand in der Kälte mit 200 ccm 50proz. Äthanol und so viel konz. *Natronlauge* versetzt, bis das Öl in Lösung ging. Die leicht trübe Lösung wurde filtriert, 30 Min. gekocht und abgekühlt. Das abgeschiedene Produkt wurde aus 95proz. Äthanol umkristallisiert: 3.1 g (60%), Schmp. 132–134°.

C₁₄H₁₃NO₂S (259.3) Ber. C 64.85 H 5.05 N 5.40 Gef. C 64.59 H 5.28 N 5.58

[406/70]