

Ethanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 220°, Ausb. 300 mg (13 %). IR (KBr): 3280 (NH), 1590, 1580, 1540 (NH, C=C, C=N), 1140  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CF}_3$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 10,73 (s; 2H, NH-NH), 7,67 (s; 2H, H-5,5'). – MS (70 eV/85°):  $m/e$  = 460 ( $\text{M}^+$ , 100 %), 441 (21 %; M-F), 391 (10 %; M- $\text{CF}_3$ ), 217 (42 %; M- $\text{N}_2\text{Pyr}$ ), 197 (37 %; 217-HF,  $\text{m}^+$ ), 147 (22 %; 197- $\text{CF}_2$ ,  $\text{m}^+$ ), 127 (4,6 %; 147-HF), 69 (13 %;  $\text{CF}_3^+$ ).  $\text{C}_{12}\text{H}_4\text{F}_{12}\text{N}_6$  (460,2) Ber. C 31,3 H 0,87 N 18,3; Gef. C 31,6 H 0,70 N 18,6.

### Literatur

- 1 23. Mitt.: A. Kreutzberger und G. Riße, *J. Fluorine Chem.* **14**, 131 (1979).
- 2 A. Kreutzberger, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6017 (1959).
- 3 A. Kreutzberger, *Chem. Ber.* **99**, 2237 (1966).
- 4 A. Kreutzberger, E. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **312**, 115 (1979).
- 5 J. H. Burchenal, E. A. D. Holmberg, J. J. Fox, S. C. Hemphill und J. A. Reppert, *Cancer Res.* **19**, 494 (1959).
- 6 M. L. Eidinoff, M. A. Rich und A. G. Perez, *Cancer Res.* **19**, 638 (1959).
- 7 C. Heidelberger, D. Parsons und D. C. Remy, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3597 (1962).
- 8 M. E. Liebling, S. R. Humphreys und A. Goldin, *Cancer Res.* **19**, 116 (1959).
- 9 A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **309**, 148 (1976).
- 10 A. Kreutzberger und G. Riße, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **312**, 816 (1979).
- 11 L. N. Short und H. W. Thompson, *J. Chem. Soc.* **1951**, 168.
- 12 D. M. Simpson und G. B. Sutherland, *Proc. R. Soc. Edinburgh Sect. A.* **199**, 169 (1949).
- 13 N. C. Craig und D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4223 (1965).

[Ph 128]

Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 249–254 (1980)

## Gerinnungsphysiologische Aktivität von 1,2-Benzoxathiinen

Klaus Rehse\* und Joachim Tenczer

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2/4, D-1000 Berlin 33  
Eingegangen am 1. Juni 1979

Die Synthese acht warfarinanaloger 1,2-Benzoxathiin-4(3H)-on-2,2-dioxide wird beschrieben. Nach einmaliger oraler Gabe von 330 mg/kg an Ratten werden nach 12 h Prothrombinspiegel von weniger als 25 % erreicht. Das Wirkungsmaximum liegt in der Regel bei 24 h.

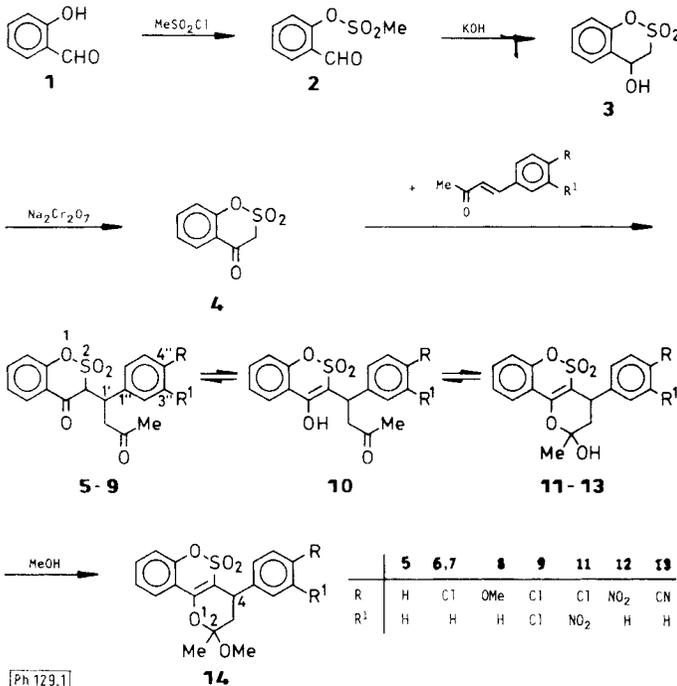
0365-6233/80/0303-0249 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980

### Anticoagulant Activity of 1,2-Benzoxathiine Derivatives

The synthesis of eight derivatives of 1,2-benzoxathiin-4(3*H*)-one-2,2-dioxide which are structurally related to warfarin is described. Twelve hours after oral administration of a single dose (330 mg/kg) to rats prothrombin levels below 25 % were observed. In general, the activity is maximum after 24 h.

Warfarin gehört zu den wirksamsten indirekten Antikoagulantien vom 4-Hydroxycumarintyp und wird als Coumadin® auch in der Bundesrepublik Deutschland verbreitet zur Thromboseprophylaxe angewendet. Im Zuge unserer Untersuchungen über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bei Antikoagulantien<sup>1-4)</sup> erschien es uns von Interesse thioanaloge 1,2-Benzoxathiine zu synthetisieren und auf ihre gerinnungs-physiologische Aktivität zu prüfen. Das Syntheschema ist in Abb. 1 dargestellt. Zur Synthese des Grundkörpers **4** wurde zunächst **3** nach Clancy et al.<sup>5)</sup> dargestellt. Durch Oxydation mit Natriumdichromat<sup>6)</sup> wird **4** erhalten, das durch Michael-Addition<sup>7)</sup> von Benzalacetonderivaten<sup>8-10)</sup> die gewünschten Warfarinanaloga liefert. Dabei fallen in Abhängigkeit von den Substituenten R und R<sup>1</sup> die entsprechenden Benzoxathiine in der offenen Diketetoform (**5-9**) oder in der Halbketalform (**11-13**) an. Über nähere Untersuchungen zum Tautomerengleichgewicht **5-13** werden wir in Kürze berichten.



Ph 129.1

Abb. 1: Syntheschema

Das Kernresonanzspektrum von **6** und **7** gestattet Einblick in die bisher noch nicht untersuchte Stereochemie 3-substituierter 1,2-Benzoxathiin-4(3*H*)-on-2,2-dioxide. Man erkennt an den stets doppelt vorhandenen Protonensätzen, daß – ähnlich wie dies bei den strukturisomeren 3-substituierten 4-Chromanonen<sup>11)</sup> möglich ist – ein Konformerengemisch vorliegt. Bei quasi-äquatorialer Stellung des Substituenten (**6**, 70 %) wird das quasi-axiale Proton H-3 erwartungsgemäß<sup>11)</sup> bei höherem Feld (5.20 ppm) gefunden als das entsprechende quasi-äquatoriale Proton (5.29 ppm) des anderen Konformers (**7**). Nur bei axialer Stellung des Substituenten in 3-Position ist eine gegenseitige Wechselwirkung zwischen den beiden aromatischen Ringen im Sinne einer Hochfeldverschiebung der betroffenen Protonen möglich. Demgemäß findet man die aromatischen Protonen des Substituenten bei **7** bei höherem Feld (7.45 bzw. 7.25) als bei **6** (7.49 bzw. 7.30). Beim 3a-Konformer **7** ist eine Wechselwirkung der Methylgruppe des Substituenten mit dem aromatischen Teil des Heterocyclus im Sinne einer Hochfeldverschiebung (3a : 2.32 ppm; 3e : 2.35 ppm) zu beobachten, während das Proton in 5-Position infolge der Wechselwirkung mit der Carbonylfunktion des Substituenten bei **7** bei tieferem Feld (8.20 ppm) als bei der 3e-Verbindung (**6**, 8.14 ppm) gefunden wird. Eine Inversion des Heterocyclus war bis 125° nicht möglich. Die Betrachtung des Dreiding-Modells zeigt, daß neben der für 4-Chromanone postulierten Halbsesselform<sup>12)</sup> hier auch die Wannenförmigkeit in Betracht zu ziehen ist.

Der Einfluß der Substanzen **5–9** und **11–14** auf die Blutgerinnung wurde in bereits beschriebener Weise<sup>1)</sup> durch einmalige orale Gabe an Ratten geprüft. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Man erkennt, daß nach Dosen von 330 mg/kg in allen Fällen bereits 12 h p. a. eine Absenkung des Prothrombinspiegels auf 25 % und weniger ( $\Delta t > 7$  s) erreicht wird, so wie es für therapeutische Belange erforderlich ist. Das Wirkungsmaximum liegt meist bei 24 h. Ausnahmen bilden **8** (12 h) und **5** (36 h). Im Vergleich zu Warfarin wird dosisbezogen jedoch nur etwa 1/300 von dessen Aktivität erreicht.

Überraschend war zunächst die – wenn auch geringe – Aktivität des Ketals **14**. Nach zweistündiger Inkubation von **14** in Wasser/Dioxan bei pH 1 und 37° konnte jedoch die Bildung des Halbketals **12** nachgewiesen werden. Es ist daher anzunehmen, daß bei der Magenpassage in Ratten ebenfalls **12** gebildet und so eine gewisse Aktivität von **14** vorgetäuscht wird.

## Experimenteller Teil

### 1,2-Benzoxathiin-4(3*H*)-on-2,2-dioxid (**4**)

10 g (50 mmol) **3**, dargestellt nach der Vorschrift von Clancy<sup>5)</sup>, werden in 160 ml Et<sub>2</sub>O gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren wird eine Lösung von 5.07 g (17 mmol) Na<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> in 25 ml 6 N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> innerhalb 15 min bei einer Temp. von 25° zugetropft. Danach wird weitere 2 h bei dieser Temp. gerührt, die Etherschicht abgetrennt und die wäßrige Phase noch 2mal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert.

Die vereinigten Etherextrakte werden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung sodann mit Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Der  $\text{Et}_2\text{O}$  wird abgezogen und der Rückstand aus  $\text{EtOH}$  umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp.  $90^\circ$ , Ausb. 65 % d. Th. – IR (KBr): 2990, 2920, 1700, 1610, 1460, 1370, 1300, 1170, 1100, 870,  $775\text{ cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.13 (dd, 1H,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  $J = 2\text{ Hz}$ , H-5), 8.0–7.2 (m, 3H, arom.), 4.48 (s, 2H, H-3).

#### Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 5–13

2.5 g (12.6 mmol) **4** werden zusammen mit 10 mmol des entsprechenden Benzalacetons in 20 ml des angegebenen Lösungsmittels gelöst. Nach Zugabe von 0.3 ml Triethylamin wird 48 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit einigen Tropfen 3 N-HCl angesäuert und mit  $\text{H}_2\text{O}$  bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus MeOH umkristallisiert.

**Tab. 1:** Prothrombinzeiten (PTZ) von 5–14 und Warfarin nach oraler Verabreichung an Ratten

Substanz	R	R'	Dosis (einmalig p.o.) mg/kg	Zahl der Tiere	Prothrombinzeit in s nach				Kontrolle
					12 h	24 h	36 h	48 h	
5	H	H	350	4	$25.6 \pm 2.0$	$37.9 \pm 3.5$	> 50	$17.3 \pm 1.8$	$12.8 \pm 0.5$
5	H	H	175	3	$15.0 \pm 1.0$	$14.6 \pm 0.6$	$13.9 \pm 0.5$	–	$13.3 \pm 0.1$
6/7	Cl	H	330	3	$44.4 \pm 1.5$	> 50	$15.9 \pm 0.3$	–	$17.6 \pm 1.0$
8	OMe	H	330	5	$24.0 \pm 4.6$	$20.8 \pm 2.3$	$16.6 \pm 0.9$	–	$16.8 \pm 0.5$
9	Cl	Cl	330	4	$44.7 \pm 3.9$	> 50	$22.7 \pm 7.3$	–	$16.1 \pm 1.6$
11	Cl	$\text{NO}_2$	330	3	$18.9 \pm 0.6$	$30.4 \pm 9.1$	$16.4 \pm 0.6$	–	$12.9 \pm 0.2$
12	$\text{NO}_2$	H	330	4	$43.8 \pm 3.7$	> 50	$21.8 \pm 10.5$	–	$17.6 \pm 1.6$
13	CN	H	315	3	$46.8 \pm 4.2$	> 50	$18.6 \pm 2.1$	–	$17.5 \pm 0.2$
14	$\text{NO}_2$	H	330	6	$32.4 \pm 7.4$	$19.8 \pm 3.1$	$18.1 \pm 2.6$	–	$16.0 \pm 0.3$
Warfarin	–	–	1.25	4	$43.7 \pm 3.4$	> 50	$41.8 \pm 6.6$	$17.4 \pm 0.1$	$17.1 \pm 2.3$

#### 3-(3-Oxo-1-phenylbutyl)-1,2-benzoxathiin-4(3H)-on-3,3-dioxid (5)

Mit 1-Phenyl-1-buten-3-on in Benzol. Farblose Kristalle, Schmp.  $131^\circ$ , Ausb.: 30 % d. Th. –  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$  (344.4) Ber. C 62.8 H 4.68 Gef. C 62.9 H 4.81. – IR (KBr): 3060, 2940, 1730, 1710, 1615, 1460, 1385, 1300, 1225, 1185, 1170, 1155, 1110, 1030, 890, 865,  $780\text{ cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.92 (dd, 1H,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  $J = 2\text{ Hz}$ , H-5), 7.6–6.8 (m, 3H, arom.), 7.10 (s, 5H, arom.), 4.68 (d, 1H,  $J = 4\text{ Hz}$ , H-3), 4.29 (m, 1H,  $|J+J+J| = 18\text{ Hz}$ , H-1'), 3.38 (dd, 1H,  $|J| = 18\text{ Hz}$ ,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , H-2'), 3.01 (dd, 1H,  $|J| = 18\text{ Hz}$ ,  $J = 6.5\text{ Hz}$ , H-2'), 2.16 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ). – MS (70 eV):  $m/e = 344$  (0.23 %,  $\text{M}^+$ ), 280 (35), 262 (31), 223 (100), 104 (48), 43 (83).

#### 3e-[1-(4-Chlorphenyl)-3-oxobutyl]-1,2-benzoxathiin-4(3H)-on-2,2-dioxid (6)

Mit 1-(4-Chlorphenyl)-1-buten-3-on in Benzol. Farblose Kristalle, Schmp.  $163^\circ$ , Ausb.: 20 % d. Th. –  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClO}_5\text{S}$  (378.8) Ber. C 57.1 H 3.99 Gef. C 56.9 H 4.09. – IR (KBr): 3060, 2930, 1710, 1685, 1600, 1480, 1445, 1375, 1285, 1215, 1160, 1145, 1100, 1010, 860,  $775\text{ cm}^{-1}$ . – 270-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_5]$ Nitrobenzol):  $\delta$  (ppm) = 8.13 (dd, 1H,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  $J = 1.5\text{ Hz}$ , H-5), 7.9–7.4 (m, 3H, arom.), 7.49 (d, 2H,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , arom.), 7.30 (d, 2H,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , arom.), 5.20 (d,  $J = 4.5\text{ Hz}$ , 1H, H-3), 4.66 (ddd, 1H,  $J = 7\text{ Hz}$ ,  $J = 7\text{ Hz}$ ,  $J = 4.5\text{ Hz}$ , H-1'), 3.69 (dd, 1H,  $J = 19\text{ Hz}$ ,  $J = 7\text{ Hz}$ , H-2'), 3.39 (dd, 1H,  $J = 19\text{ Hz}$ ,  $J = 7\text{ Hz}$ , H-2'), 2.35 (s, 3H,  $\text{CO-CH}_3$ ). – MS (70 eV):  $m/e = 378$  (0.1 %,  $\text{M}^+$ ), 314 (42), 296 (34), 257 (63), 121 (36), 92 (18), 43 (100).

**3a-[1-(4-Chlorphenyl)-3-oxobutyl]-1,2-benzoxathiin-4(3H)-on-2,2-dioxid (7)**

In **6** zu ca. 30 % enthalten.

270-MHz-<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>5</sub>]Nitrobenzol): δ (ppm) = 8.20 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 1,5 Hz, H-5), 7.9–7.4 (m, 3H, arom.), 7.45 (d, 2H, J = 8,5 Hz, arom.), 7.25 (d, 2H, J = 8,5 Hz, arom.), 5.29 (d, 1H, J = 4,5 Hz, H-3), 4.81 (ddd, 1H, J = 7 Hz, J = 7 Hz, J = 4 Hz, H-1'), 3.73 (dd, 1H, J = 19 Hz, J = 7 Hz, H-2'), 3.47 (dd, 1H, J = 19 Hz, J = 7 Hz, H-2'), 2.32 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>).

**3-[1-(4-Methoxyphenyl)-3-oxobutyl]-1,2-benzoxathiin-4(3H)-on-2,2-dioxid (8)**

Mit 1-(4-Methoxyphenyl)-1-buten-3-on in Benzol. Farblose Kristalle, Schmp. 176°, Ausb.: 35 % d. Th. – C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>S (374,4) Ber. C 61.0 H 4.85 Gef. C 61.1 H 4.96. – IR (KBr): 2930, 1705, 1690, 1600, 1505, 1450, 1370, 1285, 1245, 1215, 1175, 1145, 1100, 1020, 860, 815, 775 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.91 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 2 Hz, H-5), 7.6–6.8 (m, 3H, arom.), 7.01 (d, 2H, J = 8 Hz, H-2', H-6'), 6.58 (d, 2H, J = 8 Hz, H-3', H-5'), 4.64 (d, 1H, J = 4 Hz, H-3), 4.24 (m, 1H, |J+J+J| = 19 Hz, H-1'), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.35 (dd, 1H, J = 18 Hz, J = 8 Hz, H-2'), 2.97 (dd, 1H, J = 18 Hz, J = 7 Hz, H-2'), 2.16 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>). – MS (70 eV): m/e 374 (3 %, M<sup>+</sup>), 310 (10), 295 (2.5), 292 (15), 257 (100), 121 (35), 43 (70).

**3-[1-(3,4-Dichlorphenyl)-3-oxobutyl]-1,2-benzoxathiin-4(3H)-on-2,2-dioxid (9)**

Mit 1-(3,4-Dichlorphenyl)-1-buten-3-on in MeOH. Farblose Kristalle, Schmp. 150°, Ausb.: 20 % d. Th. – C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (413.3) Ber. C 52.3 H 3.41 Gef. C 52.4 H 3.45. – IR (KBr): 2930, 1710, 1685, 1600, 1465, 1450, 1375, 1215, 1160, 1145, 1100, 1020, 860, 775 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.98 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 2 Hz, H-5), 7.8–6.8 (m, 6H, arom.), 4.66 (d, 1H, J = 4 Hz, H-3), 4.24 (m, 1H, |J+J+J| = 18 Hz, H-1'), 3.32 (dd, 1H, J = 18 Hz, J = 7.7 Hz, H-2'), 2.98 (dd, 1H, J = 18 Hz, J = 6.4 Hz, H-2'), 2.20 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>). – MS (70 eV): m/e = 412 (0.15 %, M<sup>+</sup>), 348 (15), 330 (20), 315 (2), 305 (7), 291 (80), 121 (60), 92 (16), 43 (100).

**4-(4-Chlor-3-nitrophenyl)-3,4-dihydro-2-methyl-2H-pyrano[3,2-c]benz-1,2-oxathiin-2-ol-5,5-dioxid (11)**

Mit 1-(4-Chlor-3-nitrophenyl)-1-buten-3-on in MeOH. Gelbliche Kristalle, Schmp. 145°, Ausb.: 40 % d. Th. – C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>7</sub>S (423.8) Ber. C 51.0 H 3.33 N 3.3 Gef. C 51.0 H 3.41 N 3.3. – IR (KBr): 3475, 1610, 1520, 1355, 1345, 1165, 1065, 800 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin): δ (ppm) = 8.52 (d, 1H, J = 2 Hz, H-2''), 8.2–7.1 (m, 6H, arom.), 4.96 (t, 1H, J = 7 Hz, H-4), 2.86 (d, 2H, J = 7 Hz, H-3), 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). – MS (70 eV): m/e = 423 (0.2 %, M<sup>+</sup>), 405 (1), 359 (6), 341 (25), 302 (40), 121 (35), 120 (22), 92 (35), 43 (100).

**3,4-Dihydro-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2H-pyrano[3,2-c]benz-1,2-oxathiin-2-ol-5,5-dioxid (12)**

Mit 1-(4-Nitrophenyl)-1-buten-3-on in MeOH. Gelbliche Kristalle, Schmp. 141°, Ausb.: 50 % d. Th. – C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>7</sub>S (389.4) Ber. C 55.5 H 3.88 N 3.6 Gef. C 55.5 H 3.93 N 3.6. – IR (KBr): 3465, 1610, 1525, 1355, 1345, 1335, 1175, 1160, 1070, 870, 840, 800, 795, 770 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin): δ (ppm) = 8.21 (d, 2H, J = 8 Hz, H-3', H-5'), 8.2–7.2 (m, 6H, arom.), 7.83 (d, 2H, J = 8 Hz, H-2', H-6'), 4.96 (t, 1H, J = 7 Hz, H-4), 2.81 (d, 2H, J = 7 Hz, H-3), 1.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). – MS (70 eV): m/e = 389 (0.6 %, M<sup>+</sup>), 374 (1), 371 (1), 325 (91), 307 (96), 268 (100), 147 (37), 121 (82), 120 (52), 92 (52), 43 (87).

**4-(4-Cyanophenyl)-3,4-dihydro-2-methyl-2H-pyrano[3,2-c]benz-1,2-oxathiin-2-ol-5,5-dioxid (13)**

Mit 1-(4-Cyanophenyl)-1-buten-3-on in MeOH. Farblose Kristalle, Schmp. 181°, Ausb.: 50 % d. Th. – C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S (369.4) Ber. C 61.8 H 4.09 N 3.8 Gef. C 62.1 H 4.19 N 3.8. – IR (KBr): 3470, 2230, 1620, 1350, 1340, 1190, 1180, 1170, 1080, 875, 835, 805, 775 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>5</sub>]Pyridin): δ (ppm) = 8.1 (s, breit, 1H, OH, austauschb.), 7.90 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 2 Hz, H-10), 7.8–7.0 (m, 7 H, arom.), 4.80 (t, 1H, J = 7 Hz, H-4), 2.65 (d, 2H, J = 7 Hz, H-3), 1.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). – MS (70 eV): m/e = 369 (0.1, M<sup>+</sup>), 305 (24), 290 (2), 287 (29), 248 (86), 121 (40), 120 (15), 92 (12), 43 (100).

**3,4-Dihydro-2-methoxy-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2H-pyrano[3,2-c] benz-1,2-oxathiin-5,5-dioxid (14)**

500 mg (1.3 mmol) **12** werden in 30 ml wasserfreiem MeOH suspendiert. Unter Rühren und Eiskühlung wird 30 min trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Dabei geht die Substanz vollständig in Lösung. Man läßt 12 h stehen. Dann wird das Lösungsmittel abgezogen und aus MeOH umkristallisiert. Gelbliche Kristalle, Schmp. 151°, Ausb.: 75 % d. Th. – C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>7</sub>S (403.4) Ber. C 56.6 H 4.25 N 3.5 Gef. C56.1 H 4.23 N 3.5. – IR (KBr): 2950, 1615, 1510, 1360, 1340, 1180, 1075, 1050, 870, 850, 825, 800, 780, 770 cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.16 (d, 2H, J = 9.5 Hz, H-3', H-5'), 7.78 (dd, 1H, J = 6 Hz, J = 3 Hz, H-10), 7.52 (d, 2H, J = 9.5 Hz, H-2', H-6'), 7.7–7.1 (m, 3H, arom.), 4.37 (m, 1H, |J+J| = 18 Hz, H-4), 3.28 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.41 (dd, 1H, |J| = 14 Hz, J = 6 Hz, H-3), 2.04 (dd, 1H, |J| = 14 Hz, J = 12 Hz, H-3), 1.69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). – MS (70 eV): m/e = 403 (3.6 %, M<sup>+</sup>), 371 (5), 356 (1.4), 339 (3.1), 307 (1.6), 121 (4.2), 72 (100), 43 (8.6), 42 (15).

**Literatur**

- 1 K. Rehse, T. Lang und N. Rietbrock, Arch. Pharm. (Weinheim) **310**, 979 (1977).
- 2 K. Rehse, S. Schnädelbach, N. Rietbrock und F. Gruber, Arch. Pharm. (Weinheim) **311**, 52 (1978).
- 3 K. Rehse, J. Wagenknecht und N. Rietbrock, Arch. Pharm. (Weinheim) **311**, 986 (1978).
- 4 K. Rehse, S. Schnädelbach, N. Rietbrock und F. Gruber, Arch. Pharm. (Weinheim) **312**, 72 (1979).
- 5 J. M. Clancy, A. G. Esmonde und R. F. Timoney, Int. J. Sulfur Chem. Part A **2**, 249 (1972).
- 6 H. C. Brown und C. P. Garg, J. Am. Chem. Soc. **83**, 2952 (1961).
- 7 D. F. Starr und K. K. Haber, US. 2.666.064; CA **49**, 380i (1955).
- 8 R. von Walther und W. Raetze, J. Prakt. Chem. **65**, 258 (1902).
- 9 A. Beyer und V. Villiger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **35**, 1189 (1902).
- 10 A. Beyer und P. Becker, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **16**, 1968 (1883).
- 11 P. Bennett, J. A. Donnelly, D. C. Meaney und P. O'Boyle, J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1** **1972**, 2982.
- 12 A. R. Katritzky und B. Ternai, J. Heterocycl. Chem. **5**, 745 (1968).