

3.7 Beeinflussung der alkalischen Phosphatase

Hierzu wurden je 1,4 ml einer Lösung von p-Nitrophenylphosphat (890 mg/l) in Glycinpuffer (pH 10,3)⁵ mit je 100 μ l Serum versetzt und die auftretende Extinktionszunahme bei 250 nm kontinuierlich registriert. Als Referenz dienten 1,4 ml der gleichen Lösung von P-Nitrophenylphosphat in Glycinpuffer. Für die Blindproben (0-Werte) wurden die Seren der Kontrollgruppe verwendet.

3.8 Beeinflussung der Atmung von Leberhomogenisat

Je 1 g Leber wurde mit je 10 ml Sörensenpuffer (pH 7,4) versetzt und unter Eiskühlung homogenisiert. Je 3 ml des Homogenisats wurde für die Messung nach Warburg verwendet⁶. Als Blindproben dienten die entsprechend behandelten Lebern der Tiere der Kontrollgruppe.

Literatur

- 1 A. Kinawi und H. Kia, *Clin. Chem. Biochem.*, im Druck.
- 2 A.J. Shenton und R.M. Johnson, *Analyst (London)* 98, 749 (1973).
- 3 A.J. Shenton und R.M. Johnson, *Tetrahedron* 27, 1461 (1971).
- 4 J.A.W. Dalziel, R.M. Johnson und A.J. Shenton, *Analyst (London)* 97, 719 (1972).
- 5 Diplomarbeit H. Kia, F.U. Berlin 1978.
- 6 O. Warburg, K. Gawehn und A.-W. Geissler, *Z. Naturforsch.* 12, 115 (1957). [Ph 996]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 302 312 (1979)

Über 2,3-Dihydro-1,4-benzothiazin-3-one

Fritz Eiden* und Franz Meinel

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10,
8000 München 2

Eingegangen am 3. Mai 1978

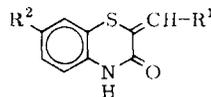
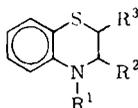
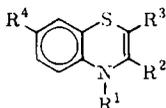
Methoden zur Darstellung der 2,3-Dihydro-1,4-benzothiazin-3-one **5a** und **5b** sowie ihrer S-Oxide bzw. S,S-Dioxide **6** bzw. **4a** und **4b** wurden überprüft und variiert; die Fähigkeit zur Kondensation dieser Verbindungen in 2-Stellung mit Carbonsäureestern, Aldehyden, Amidacetalen und Schwefelkohlenstoff/Dimethylsulfat wurde untersucht.

2,3-Dihydro-1,4-benzothiazin-3-ones

Methods for the preparation of the 2,3-dihydro-1,4-benzothiazin-3-ones **5a** and **5b** as well as their S-oxides and S,S-dioxides **6**, **4a** and **4b** were investigated. The ability of these compounds to condense at position 2 with carboxylic esters, aldehydes, amide acetals and carbon disulfide/dimethyl sulfate was investigated.

Bei den vielen Phenothiazin-Derivaten mit pharmakologischen Wirkungen – den Antiphlogistica, Antitussiva, Antiemetica, Antiallergica, Antiparkinsonmitteln und Psychopharmaka – sind es vor allem die Neuroleptika, die diese Heterocyclenklasse bekannt gemacht haben.

Bei den Derivaten des um einen Benzolring ärmeren Ringsystems, des 1,4-Benzothiazins dagegen, hat man bisher nur wenige Substanzen mit Arzneistoffeigenschaften gefunden: außer den analgetisch²⁾ bzw. antimykotisch³⁾ wirkenden Benzothiazinen **1a** bzw. **1b** sind einige Dihydro-Derivate, z.B. **2a** und **2b**, zu erwähnen, die blutdrucksenkende⁴⁾ bzw. entzündungshemmende⁵⁾ Wirkungen besitzen sollen, und schließlich ist über antiphlogistische⁶⁾ bzw. ZNS-dämpfende⁷⁾ Eigenschaften der Dihydrobenzothiazin-3-one **3a** bzw. **3b** berichtet worden.



1	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	2	R ¹	R ²	R ³	3	R ¹	R ²
a	(CH ₂) ₂ N (CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	H	Cl	a	COCH ₂ Cl	H	H	a	C ₆ H ₅	H
b	H	CH ₃	COOC ₂ H ₅	H	b	(CH ₂) ₃ N (CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	CHCH ₃ OH	b	COOCH ₃	NO ₂

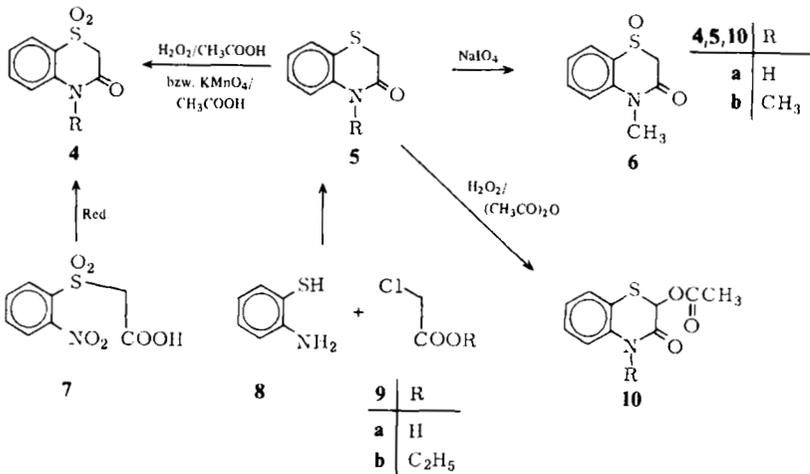
Wir haben deshalb Verfahren zur Darstellung von Dihydro-benzothiazin-3-onen, ihrer S-Oxide und S,S-Dioxide überprüft und die Fähigkeit dieser Substanzen untersucht, in 2-Stellung mit Carbonyl-Derivaten zu kondensieren.

Das aus 2-Aminothiophenol (**8**) und Chloressigsäure (**9a**)⁵⁾ bzw. dem Ethylester (**9b**) oder aus **8** und Bromacetyl bromid⁸⁾ leicht zugängliche Dihydro-benzothiazinon **5a** ließ sich ohne Schwierigkeiten mit Wasserstoffperoxid oder Kaliumpermanganat zum 1,1-Dioxid **4a** oxidieren. In gleicher Weise reagierte **5b**, aus **5a** mit Methyljodid gewonnen⁹⁾, zu **4b**. Die Oxidation von **5a** führte in besseren Ausbeuten zu **4a** als die beschriebene Reduktion von **7**¹⁰⁾.

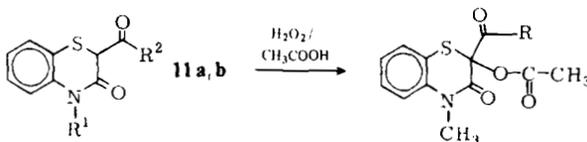
Beim Versuch, **5b** mit Wasserstoffperoxid in Acetanhydrid zum Sulfoxid **6** zu oxidieren, erhielten wir eine Substanz, die den Spektren nach als Ester **10b** zu formulieren ist [C=O-Bande bei 1760 cm⁻¹, ¹H-NMR: Singulets bei 2.0 (3H) und 6.3 ppm (1H)]. Eine solche *Pummerer*-Umlagerung ließ sich durch Verwendung von Natriummetaperjodat ausschließen und aus **5b** entstand so **6** [IR: Sulfoxidbande bei 1020 cm⁻¹, ¹H-NMR: Dubletts bei 3.8 und 4.2 ppm (jeweils 1H, J = 14 Hz)]. Aus **5a** ließ sich auf diesem Wege das S-Oxid nicht gewinnen, mit H₂O₂/Acetanhydrid, sogar mit H₂O₂/Essigsäure entstand **10a**.

Kondensationen mit Carbonsäureestern gelangten mit Natriumalkoxid in Alkohol in keinem Fall; **5b** reagierte, wie beschrieben¹¹⁾, mit Benzoesäureester sowie Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid zu **11b**, ebenso reagierte **5b** mit o-Methoxy- bzw. Aminobenzoessäureester, mit Essigsäureester bzw. Oxalsäureester zu **11a**, **11c**, **11d** und **11h**.

Beim Einwirken von Wasserstoffperoxid/Essigsäure auf **11a** bzw. **11b** entstanden Substanzen, die nicht als Sulfoxide sondern als Ester **12a** bzw. **12b** zu formulieren

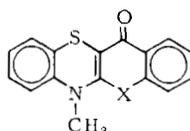


sind [IR: Sulfoxidbande fehlt, C=O-Bande bei 1750 cm⁻¹; ¹H-NMR: Signal für 2-H fehlt, Singulett bei 2.0 ppm (3H)]. Versuche, 11c bzw. 11d wie bei entsprechenden 3-Acyl-oxindol-Derivaten¹²⁾, in die Chromon- bzw. Chinolon-Derivate 13a bzw. 13b überzuführen, mißlingen. Ebensovienig konnte 5b in Analogie zu N-Methyl-oxindol¹³⁾ mit Phosgen zum Säurechlorid 11e umgesetzt werden. Versuche, aus der Carbonsäure 11f¹⁴⁾ mit Thionylchlorid das Säurechlorid 11g zu gewinnen, führten zum Bisbenzothiazinyl-keton 14.

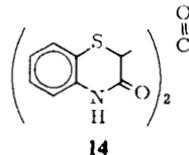


11	R ¹	R ²
a	CH ₃	CH ₃
b	CH ₃	C ₆ H ₅
c	CH ₃	C ₆ H ₄ OCH ₃ (o)
d	CH ₃	C ₆ H ₄ NH ₂ (o)
e	CH ₃	Cl
f	H	OH
g	H	Cl
h	CH ₃	COCOOC ₂ H ₅
i	CH ₃	COCONHC ₆ H ₄ NH ₂ (o)

12	R
a	CH ₃
b	C ₆ H ₅



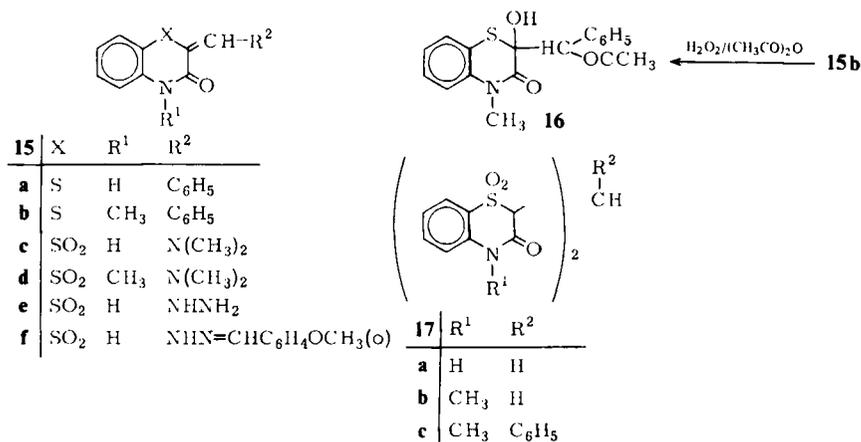
13	X
a	O
b	NH



Beschrieben wurde die Darstellung des Benzyliden-Derivats 15a durch Kondensation von 5a mit Benzaldehyd und Natriummethoxid in Dimethylformamid⁵⁾; in schlechter

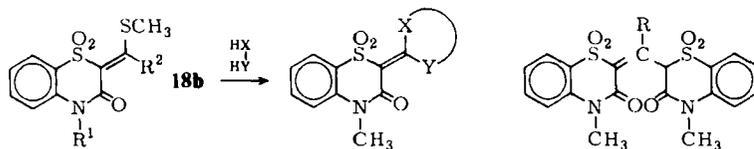
Ausbeute entstand nach gleicher Methode auch **15b** aus **5b**. Mit **4a** oder **4b** bzw. mit **6** gelangen diese Umsetzungen nicht. Bei der Reaktion des gelben Benzyliden-Derivats **15b** mit Wasserstoffperoxid in Acetanhydrid entstand an Stelle des gewünschten Sulfoxids eine farblose Substanz, deren Spektren am besten zur Formel **16** passen [IR: Sulfoxidbande fehlt, C=O-Bande bei 1740, OH-Bande bei 3400 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}$: Singulets bei 2.0 (3H), 5.1 (1H, D_2O -Tausch) und 5.75 ppm (1H); MS: m/e 343 (M^+), 325 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$)].

Mit Formaldehyd und sekundärem Amin entsteht aus **4a** das Bisbenzothiazinylmethan **17a**¹⁵⁾. In gleicher Weise reagierte **4b** mit Formaldehyd bzw. Benzaldehyd zu **17b** und **17c**.

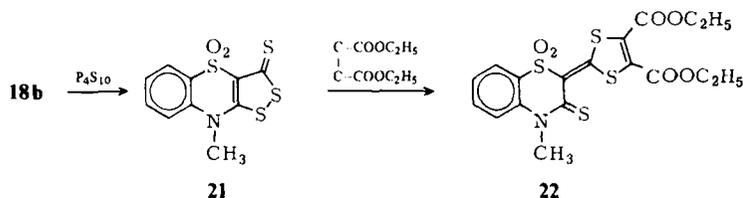


4a kondensierte in schlechter Ausbeute mit Schwefelkohlenstoff und Dimethylsulfat/Kaliumhydroxid in Dimethylsulfoxid zum Keten-S,S-acetal **18a**; wesentlich ergebiger verlief diese Reaktion mit **4b**, wobei sich **18b** bildete. **18b** setzte sich mit Morpholin zu **18c** um, der Austausch der zweiten SCH_3 -Gruppe gelang dabei nicht. Mit Aminoethanol bzw. o-Phenylendiamin dagegen entstanden **19a** und **19b**. Bei der Reaktion mit o-Aminothiophenol entstanden unter verschiedenen Bedingungen die isomeren Benzothiazolinyl-Derivate **19c** und **19d**. Eine Zuordnung ist mit Hilfe der IR-Spektren möglich: während **19c** eine scharfe NH-Bande (bei 3200 cm^{-1}) zeigt, fehlt diese Bande bei **19d**, da sich hier eine H-Brücke (zur Benzothiazin-Carbonylgruppe) ausbilden kann. **19d** ist demnach das Z-Isomer.

Mit CH-aciden Verbindungen setzte sich **18b** in Anwesenheit von Basen unter Bildung von **18d**–**18g** sowie **20a** um, das mit Ammoniumacetat **20b** bildete. Wie bei Aldoacyl-Ketenmercaptalen beschrieben¹⁶⁾ reagierte **18b** mit Phosphorsulfid zum Thiazino-dithiolthion **21**, das sich mit Acetylendicarbonsäureester zum Thiazinthion **22** umsetzte.



18	R ¹	R ²	19	X-Y	20	R
a	H	SCH ₃	a	NH(CH ₂) ₂ O	a	SCH ₃
b	CH ₃	SCH ₃	b	NHC ₆ H ₄ NH(o)	b	NH ₂
c	CH ₃		c	SC ₆ H ₄ NH(o)		
d	CH ₃	CH(COOCH ₃) ₂	d	NHC ₆ H ₄ S(o)		
e	CH ₃	CH(CN)COOC ₂ H ₅				
f	CH ₃	CH ₂ CN				
g	CH ₃	CH(COCH ₃) ₂				



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen und Fräulein Karin Caunits für ihre interessierte und fleißige Mitarbeit beim Experimentieren.

Experimenteller Teil

2-Acetoxy-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin (10b)

1.8 g (0,01 mol) **5b** wurden in 25 ml Essigsäureanhydrid mit 1.2 g (0,01 mol) 30proz. H₂O₂-Lösung versetzt. Nach 3 d bei Raumtemp. wurde Wasser zugegeben und i.Vak. eingedampft, der Rückstand in Benzol gelöst und mit Petrolether bis zur Trübung versetzt. Farblose Kristalle, Schmp. 98°. Ausb. 600 mg (25 % d.Th.). C₁₁H₁₁NO₃S Ber.: C 55.7, H 4.67, N 5.9, S 13.5, Mol.-Masse 237.2; Gef.: C 55.7, H 4.75, N 5.9, S 13.4, Mol.-Masse 237 (ms).

2-Acetoxy-2,3-dihydro-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin (10a)

Wie bei **10b** beschrieben aus **5a** und H₂O₂/Acetanhydrid. Farblose Kristalle, Schmp. 163°. Ausb. 1.43 g (64 % d.Th.). C₁₀H₉NO₃S Ber.: C 53.8, H 4.06, N 6.3, S 14.3, Mol.-Masse 223.2; Gef.: C 53.8, H 4.03, N 6.2, S 14.4, Mol.-Masse 223 (ms); IR (KBr): 3200 (NH), 1750 (CO), 1680 cm⁻¹ (NHCO); ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) = 2.1 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 7.0–7.5 (m, 4H), 10.5 (s, NH, D₂O-Tausch).

2,3-Dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1-oxid (6)

1.8 g (0.01 mol) **5b** in 50 ml Methanol ließ man langsam in die eisgekühlte wäßrige Lösung von 2.1 g (0.01 mol) NaJO_4 tropfen. Nach 12 h wurde filtriert, i.Vak. eingedampft und aus Xylol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 149°. Ausb. 66 % d.Th. $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ Ber.: C 55.3, H 4.64, N 7.2, S 16.4, Mol.-Masse 195.2; Gef.: C 55.3, H 4.70, N 7.1, S 16.3, Mol.-Masse 195 (ms).

2-Acetyl-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin (11a)

1.8 g (0,01 mol) **5b** und 1.8 g (0,02 mol) Essigsäureethylester wurden in 25 ml DMSO gelöst. Die Lösung wurde portionsweise mit 0.5 g NaH versetzt, die Temp. auf 25° gehalten. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde 3 h auf 75° erhitzt, nach dem Erkalten in 300 ml Eiswasser gegeben, mit verd. HCl angesäuert und mit Ether extrahiert. Nach dem Eindampfen i.Vak. wurde aus CCl_4 /Petrolether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 85° (Tetrachlorkohlenstoff/Petrolether). Ausb. 54 % d.Th. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ Ber.: C 59.7, H 5.01, N 6.3, S 14.5, Mol.-Masse 221.2; Gef.: C 59.8, H 5.05, N 6.2, S 14.4, Mol.-Masse 221 (ms). IR (KBr): 2940 (CH), 1710 (COCH_3), 1660 cm^{-1} (C=O).

2-(2-Methoxy-benzoyl)-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin (11c)

Nach der unter **11a** angegebenen Methode aus 1.9 g (0.01 mol) **5b** und 3.3 g (0.02 mol) 2-Methoxy-benzoesäuremethylester. Farblose Kristalle, Schmp. 141° (Ether/Petrolether), Ausb. 64 % d.Th. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ Ber.: C 65.2, H 4.82, N 4.5, S 10.2, Mol.-Masse 313.3; Gef.: C 65.0, H 4.75, N 4.4, S 10.0, Mol.-Masse 313 (ms).

2-(2-Aminobenzoyl)-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin (11d)

Nach der unter **11a** angegebenen Methode aus 1.8 g (0.01 mol) **5b** und 3.3 g (0.02 mol) Anthranilsäureethylester. Farblose Nadeln, Schmp. 240° (Zers.) (Aceton). Ausb. 71 % d.Th. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ Gef.: C 64.4, H 4.73, N 9.4, S 10.7, Mol.-Masse 298.3; Ber.: C 64.3, H 4.58, N 9.2, S 10.7, Mol.-Masse 298 (ms); IR (KBr): 3340 und 3280 (NH), 1650 cm^{-1} (NHCO).

2-Ethoxyoxalyl-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin (11h)

Nach der unter **11a** angegebenen Methode aus 1.8 g (0.01 mol) **5b** und 2.9 g (0.02 mol) Oxalsäurediethylester. Gelbe Nadeln, Schmp. 95° (Ethanol). Ausb. 11 % d.Th. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ Ber.: C 55.9, H 4.69, N 5.0, S 11.4, Mol.-Masse 279.3; Gef.: C 55.8, H 4.46, N 4.9, S 11.3, Mol.-Masse 279 (ms). UV (Dioxan): 380 nm; ($\log \epsilon = 3.7$).

2-Phenylendiamino-oxalyl-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin (11i)

558 mg (2 mmol) **11h** und 340 mg (1.9 mmol) o-Phenylendiamin-HCl wurden in 30 ml Ethanol 1 h rückfließend erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde der Niederschlag mit Wasser sowie Petrolether gewaschen. Hellbraune Kristalle, Schmp. 210°. Ausb. 300 mg (44 % d.Th.). $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ Ber.: C 59.8, H 4.42, N 12.3, S 9.4, Mol.-Masse 341.4; Gef.: C 60.0, H 4.23, N 11.5, S 9.6, Mol.-Masse 341 (ms). UV (Dioxan): 350 nm, ($\log \epsilon = 3.9$).

2-Acetyl-2-acetoxy-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin (12a)

884 mg (4 mmol) **11a** wurden in einer Mischung aus 10 ml Essigsäure und 450 mg (4 mmol) 30proz. H_2O_2 -Lösung 2 d bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Neutralisieren der Lösung mit NaHCO_3 wurde mit Ether extrahiert und der eingedampfte Extrakt mit Ethanol angerieben. Farblose Nadeln (Ether/Petrolether), Schmp. 87–90°. Ausb. 736 mg (66 % d.Th.). $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$

Ber.: C 55.9, H 4.69, N 5.0, S 11.5, Mol.-Masse 279.3; Gef.: C 55.6, H 4.92, N 4.9, S 11.4, Mol.-Masse 279 (ms); IR (KBr): 1750 (OCOCH₃), 1720 (COCH₃), 1670 cm⁻¹ (CONH).

2-Acetoxy-2-benzoyl-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin (12b)

1,132 g (4 mmol) **11b** wurden in 10 ml Essigsäure mit 450 mg (4 mmol) 30proz. H₂O₂-Lösung 2 d bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde in Wasser gegossen und der Niederschlag aus Ethylacetal/Petrolether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 197° (Zers.), Ausb. 1.05 g (77 % d.Th.). C₁₈H₁₅NO₄S Ber.: C 63.3, H 4.43, N 4.1, S 9.4, Mol.-Masse 341.3; Gef.: C 63.5, H 4.26, N 4.0, S 9.3, Mol.-Masse 341 (ms).

2-Carbonyldi-(2,3-dihydro-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin) (14)

627 mg (3 mmol) **11f** wurden unter Zugabe eines Tropfens Dimethylformamid in 5 ml Thionylchlorid gelöst und 30 min unter Rühren rückfließend erhitzt. Nach dem Abdampfen i.Vak. wurde der Rückstand mit Ether angerieben. Oranges Kristallpulver, Schmp. 220° (Zers.), Ausb. 300 mg (56 % d.Th.). C₁₇H₁₂N₂O₃S₂ Ber.: C 57.3, H 3.39, N 7.8, S 18.0, Mol.-Masse 356.4, Gef.: C 57.1, H 3.23, N 8.0, S 18.8, Mol.-Masse 356 (ms).

2-Dimethylaminomethylen-2,3-dihydro-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (15c)

Eine Mischung aus 590 mg (3 mmol) **4a**, 420 mg (3,5 mmol) Dimethylformamid-dimethylacetal und 25 ml Benzol wurde 2 h unter Rühren rückfließend erhitzt. Farblose Kristalle, die mit Benzol sowie Petrolether gewaschen wurden, Schmp. 252°. Ausb. 680 mg (89 % d.Th.). C₁₁H₁₂N₂O₃S Ber.: C 52.3, H 4.79, N 11.1, S 12.7, Mol.-Masse 252.3; Gef.: C 52.3, H 4.70, N 10.9, S 12.9, Mol.-Masse 252 (ms). UV (Dioxan): 304, 270 nm; (log ε = 4.38, 4.0).

2-Dimethylaminomethylen-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (15d)

Aus 633 mg (3 mmol) **4b**, 420 mg (3.5 mmol) Dimethylformamid-dimethylacetal und 20 ml Benzol wie unter **15c** angegeben. Nach dem Abdampfen i.Vak. wurde mit Petrolether angerieben. Farblose Kristalle, Schmp. 197°. Ausb. 700 mg (87 % d.Th.). C₁₂H₁₄N₂O₃S Ber.: C 54.1, H 5.29, N 10.5, S 12.0, Mol.-Masse 266.3; Gef.: C 54.0, H 5.35, N 10.6, S 11.9, Mol.-Masse 266 (ms); UV (Dioxan): 308, 270 nm; (log ε = 4.3, 4.1).

2-Hydrazinomethylen-2,3-dihydro-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (15e)

252 mg (1 mmol) **15c** und 140 mg Hydrazinhydrat (80 %) wurden in 20 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und 30 min unter Rückfluß gerührt. Danach wurde gekühlt und nach 1 d filtriert. Farblose Kristalle, Schmp. 218° (Zers.), Ausb. 160 mg (67 % d.Th.). C₉H₉N₃O₃S Ber.: C 45.2, H 3.79, N 17.5, S 13.4, Mol.-Masse 239.2; Gef.: C 45.1, H 3.87, N 17.5, S 13.4, Mol.-Masse 239 (ms).

2-[N-(p-Methoxy-benzylidenamino)aminomethylen]-2,3-dihydro-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (15f)

120 mg (0.5 mmol) **15e**, 70 mg Anisaldehyd und 10 mg p-Toluolsulfonsäure wurden in 10 ml Ethanol gelöst und 2 h unter Rückfluß gerührt, wobei sich nach kurzer Zeit ein gelber Niederschlag abschied. Er wurde aus viel Ethylacetal umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 281°, Ausb. 130 mg (72 % d.Th.). C₁₇H₁₅N₃O₄S Ber.: C 57.1, H 4.23, N 11.7, S 8.9, Mol.-Masse 357.4; Gef.: C 56.2, H 3.86, N 11.3, S 8.6, Mol.-Masse 357 (ms). UV (Dioxan): 350, 270 nm; (log ε = 3.82, 3.46); IR: 3140 (NH), 1650 (NHCO), 1610 cm⁻¹ (C=C). ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ (ppm) = 3.8 (s, 3H), 6.9–7.9 (m, 8H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 11 (s, NH, D₂O-Austausch), 12.2 (breit, NH, D₂O-Austausch).

2-Hydroxy-2-(phenyl-acetoxy-methyl)-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin (16)

1.35 g (5 mmol) **15b** wurden unter Erwärmen in 25 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Nach Zugabe von 566 mg (5 mmol) 30proz. H₂O₂-Lösung wurde die Mischung 4 d gerührt, dann mit 20 ml Wasser versetzt und nochmals 1 d gerührt. Farblose Kristalle, Schmp. 165° (Essigsäure/Wasser). Ausb.: 500 mg (30 % d.Th.). C₁₈N₁₇NO₄S Ber.: C 62.9, H 4.98, N 4.1, S 9.3, Mol.-Masse 343.4; Gef.: C 62.8, H 4.86, N 4.2, S 9.1, Mol.-Masse 343 (ms).

Bis(2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazinyl-1,1-dioxid-2)-methan (17b)

Eine Mischung aus 633 mg (3 mmol) **4b**, 5 ml Essigsäure, 257 mg (3 mmol) Formaldehydlösung und 260 mg (3 mmol) Morpholin wurde 4 h unter Rückfluß gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde abgesaugt, in Chloroform gelöst und auf eine Dickschichtplatte (Merck PSC-Platten Kiesegel 60, F 254) aufgetragen. Der Fleck mit dem größten Rf-Wert wurde mit Chloroform extrahiert. Farblose Plättchen, Schmp. ab 100° (Zers.), Ausb. 120 mg (18 % d.Th.). C₁₉H₁₈N₂O₆S₂ Ber.: C 52.5, H 4.17, N 6.4, S 14.7, Mol.-Masse 434.5, Gef.: C 51.7, H 4.51, N 6.2, S 13.2, Mol.-Masse 434 (ms).

Phenyl-bis-[2-(2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazinyl-1,1-dioxid)]-methan (17c)

1.05 g (5 mmol) **4b** und 0.53 g (5 mmol) Benzaldehyd wurden in 0.05 ml Piperidin und 10 ml Pyridin 6 h unter Rückfluß gerührt. Dann wurde in eine Mischung von 30 g Eis und 100 ml konz. Salzsäure gegeben, der Niederschlag in Ethylacetat heiß gelöst und die filtrierte Lösung mit Petrol-ether bis zur Trübung versetzt. Farblose Kristalle, Schmp. 222°. Ausb. 700 mg (27 % d.Th.). C₂₅H₂₂N₂O₆S₂ Ber.: C 58.8, H 4.34, N 5.5, S 12.5, Mol.-Masse 510.6; Gef.: C 58.8, H 4.21, N 5.5, S 12.4, Mol.-Masse 510 (ms).

2-(Bismethylthio-methylen)-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (18b)

Zu 633 mg (3 mmol) **4b** in 4 ml Dimethylsulfoxid wurden unter Eiskühlung und Rühren 336 mg (6 mmol) KOH in 2 ml Wasser gegeben. Im Verlauf von 30 min. wurden 684 mg (9 mmol) Schwefelkohlenstoff zugetropft und die tiefrote Mischung 4 h bei 50° gerührt. Nach Zugabe von 756 mg (6 mmol) Dimethylsulfat wurde wieder 2 h gerührt, wobei sich ein gelber Niederschlag abschied. Es wurde mit 10proz. NaOH gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 159° (Zers.), Ausb. 600 mg (63 % d.Th.). C₁₂H₁₃NO₃S₃ Ber.: C 45.7, H 4.19, N 4.4, S 30.5, Mol.-Masse 315.4; Gef.: C 45.5, H 4.14, N 4.6, S 30.9, Mol.-Masse 315 (ms); NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) = 2.4 (s, 6H), 3.5 (s, 3H), 7.2–8 (m, 4H).

2-(Methylthio-morpholino-methylen)-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (18c)

0.315 g (1 mmol) **18b** und 0.2 g (2 mmol) Morpholin wurden 6 h in 25 ml Ethanol rückfließend erhitzt. Es wurde i.Vak. eingeengt und mit verd. HCl neutralisiert. Der Niederschlag wurde aus Ethylacetal/Petrol-ether umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 160° (Zers.), Ausb. 42 % d.Th. C₁₅H₁₈N₂O₄S₂. Ber.: C 50.8, H 5.11, N 7.9, S 18.1, Mol.-Masse 354.4; Gef.: C 51.0, H 5.10, N 7.8, S 18.1, Mol.-Masse 354 (ms); UV (Dioxan): 350, 275 nm; (log ε = 3.39, 3.43).

2-(Methylthio-dimethoxymalonyl-methylen)-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (18d)

0.158 g (1.2 mmol) Malonsäurediethylester wurden in 5 ml DMSO mit 0.414 g (3 mmol) K₂CO₃ versetzt. Nach 10 min wurden 0.315 g (1 mmol) **18b** zugegeben und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde in Wasser gegeben und mit verd. HCl angesäuert, gekühlt und der Niederschlag aus

Methanol umkristallisiert. Schwach gelbe Kristalle, Schmp. 112° (Zers.), Ausb. 38 % d.Th. C₁₆H₁₇NO₇S₂. Ber.: C 48.1, H 4.29, N 3.5, S 16.0, Mol.-Masse 399.4; Gef.: C 48.2, H 4.38, N 3.5, S 15.9, Mol.-Masse 399 (ms); UV (Dioxan): 310, 240 nm; (log ε = 3.2, 3.4).

2-(Methylthio-2-cyanomethoxyacetyl-methylen)-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (18e)

Nach der unter **18d** angegebenen Methode aus 0.315 g (1 mmol) **18b** und 0.12 g (1.2 mmol) Cyanessigsäuremethylester. Schwach gelbe Kristalle, Schmp. 144° (Zers.) (Ethylacetat/Petrolether). Ausb. 50 % d.Th. C₁₅H₁₄N₂O₅S₂. Ber.: C 49.2, H 3.85, N 7.6, S 17.5, Mol.-Masse 366.4; Gef.: C 49.2, H 3.90, N 7.6, S 16.8, Mol.-Masse 366 (ms); UV (Dioxan): 330, 250 nm; (log ε = 3.2, 3.3).

2-(Methylthio-cyanomethylen-methylen)-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (18f)

Nach der unter **18e** angegebenen Methode aus **18b** und Cyanessigester. Als Base wurde statt Kaliumkarbonat Natriumhydrid eingesetzt. Farblose Kristalle, Schmp. 218–220° (Ethylacetat/Petrolether), Ausb. 45 % d.Th. C₁₃H₁₂N₂O₃S₂. Ber.: C 50.6, H 3.92, N 9.1, S 20.8, Mol.-Masse 308.4; Gef.: C 50.7, H 3.98, N 8.8, S 21.0, Mol.-Masse 308 (ms).

2-(Methylthio-acetylacetyl-methylen)-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (18g)

Nach der unter **18d** angegebenen Methode aus 0.315 g (1 mmol) **18b** und 0.12 g (1.2 mmol) Acetylaceton. Gelbe Plättchen, Schmp. 244° (Zers.) (Methanol). Ausb. 49 % d.Th. C₁₆H₁₇NO₅S₂. Ber.: C 52.3, H 4.66, N 3.8, S 17.4, Mol.-Masse 367.4; Gef.: C 52.5, H 4.39, N 4.0, S 17.7, Mol.-Masse 367 (ms); UV (Dioxan): 330 nm; (log ε = 3.6).

2-[Methylthio-2-(2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazinyl-1,1-dioxid)-methylen]-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (20a)

Nach der unter **18d** angegebenen Methode aus 0.315 g (1 mmol) **18b** und 0.253 g (1.2 mmol) **4b**. Schwach gelbe Kristalle, Schmp. 237° (Methanol). Ausb. 53 % d.Th. C₂₀H₁₈N₂O₆S₃. Ber.: C 50.2, H 3.79, N 5.8, S 20.1, Mol.-Masse 478.5; Gef.: C 50.1, H 3.83, N 5.6, S 19.4, Mol.-Masse 478 (ms); UV (Dioxan): 330 nm; (log ε = 4.1).

2-[Amino-2-(2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazinyl-1,1-dioxid)-methylen]-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (20b)

239 mg (0.5 mmol) **20a** und 1.0 g Ammoniumacetat wurden in 5 ml Essigsäure 12 h unter Rühren rückfließend erhitzt. Danach wurde in 200 ml Wasser gegossen und mit NaHCO₃ neutralisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 255°. Ausb. 120 mg (26 % d.Th.). C₁₉H₁₇N₃O₆S₂. Ber.: C 51.0, H 3.82, N 9.4, S 14.3, Mol.-Masse 447.5; Gef.: C 51.0, H 3.92, N 8.2, S 12.5, Mol.-Masse 447 (ms); IR (KBr): 3340 (NH), 2920 (CH), 1690 (NHCO), 1610 cm⁻¹ (C=C); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) = 3.3 (s, 6H), 7.1–7.8 (m, 8H).

Z-2-[2-(2,3-dihydro-benzothiazolyl)-methylen]-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (19c)

150 mg 2-Aminothiophenol wurden in 25 ml einer Lösung von 60 mg KOH in 25 ml Ethanol mit 315 mg (1 mmol) **18b** versetzt. Nach 3 h rückfließendem Erhitzen wurde der Niederschlag mit Wasser sowie Ethanol gewaschen und mit Aceton ausgekocht. Gelbe Kristalle, Schmp. 360°.

Ausb. 210 mg (61 % d.Th.). $C_{16}H_{12}N_2O_3S_2$ Ber.: C 55.8, H 3.51, N 8.1, S 18.6, Mol.-Masse 344.4; Gef.: C 49.8, H 3.24, N 7.3, S 16.7, Mol.-Masse 344 (ms); UV (Dioxan): 350, 260 nm; (log ϵ = 3.3, 3.2).

E-2-[2-(2,3-dihydro-benzothiazolyl)-metylen]-2,3-dihydro-4-methyl-3-oxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (19d)

Eine Lösung von 315 mg (1 mmol) **18b** und 150 mg 2-Aminothiophenol in 25 ml Ethanol unter Zusatz von 250 mg Triethylamin wurde 3 h unter Rühren rückfließend erhitzt. Der allmählich ausgefallene Niederschlag wurde mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Graue Kristalle, Schmp. 238–240°. Ausb. 150 mg (43 % d.Th.). $C_{16}H_{12}N_2O_3S_2$ Ber.: C 55.8, H 3.51, N 8.1, S 18.6, Mol.-Masse 344.4; Gef.: C 55.7, H 3.47, N 8.1, S 18.7, Mol.-Masse 344 (ms); UV (Dioxan): 350, 260 nm; (log ϵ = 3.7, 3.3).

3-Thioxo-1,2-dithiolo-[4,5-b]-4-methyl-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (21)

500 mg **18b** und 500 mg P_4S_{10} wurden in 30 ml Xylol 3 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend heiß filtriert. Der Filterrückstand wurde mit Methanol gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 293°. Ausb. 240 mg (80 % d.Th.). $C_{10}H_7NO_2S_4$ Ber.: C 39.8, H 2.34, N 4.6, S 42.5, Mol.-Masse 301.4; Gef.: C 39.7, H 2.38, N 4.8, S 42.4, Mol.-Masse 301 (ms); UV (DMSO): 400, 355, 260 nm; (log ϵ = 3.2, 3.4, 3.3); 1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) = 3.95 (s, 3H), 7.5–8.4 (m, 4H).

2-[2-(4,5-Diethoxycarbonyl-1,3-dithiolylden)]-2,3-dihydro-4-methyl-3-thioxo-4H-1,4-benzothiazin-1,1-dioxid (22)

301 mg (1 mmol) **21** und 170 mg (1 mmol) Acetylendicarbonsäurediethylester wurden in 10 ml Benzol 3 h unter Rühren rückfließend erhitzt. Nach dem Eindampfen i.Vak. wurde in Ethylacetat gelöst und mit Petrolether bis zur Trübung versetzt. Orangerote Kristalle, Schmp. 122°. Ausb. 120 mg (25 % d.Th.). $C_{18}H_{17}NO_6S_4$ Ber.: C 45.8, H 3.63, N 2.9, S 27.2, Mol.-Masse 471.6; Gef.: C 47.7, H 3.71, N 2.8, S 25.1, Mol.-Masse 471 (ms); UV (Dioxan): 410, 300, 250 nm; (log ϵ = 3.6, 3.1, 3.5); IR (KBr): 1730 cm^{-1} (CO); 1H -NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) = 1.3 (t, 6H), 3.95 (s, 3H), 4.4 (q, 4H), 7.4–8.2 (m, 4H).

Literatur

- 1 u.a. E. Schenker in Fortschritte der Arzneimittelforschung, herausgeg. von E. Jucker, Bd. 5, S. 269, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1963; M. Gordon in Psychopharmacological Agents, ed. by M. Gordon, Vol. II, S. 2, Academic Press, New York und London 1967; M. Gordon in Topics in Medicinal Chemistry, ed. by J.L. Rabinowitz und R.M. Myeston, Vol. 2, S. 97, Interscience Publishers, New York–London–Sydney 1968; E.F. Domino, R.D. Hudson und G. Zografi in Drugs Affecting the Central Nervous System, ed. by A. Burger, S. 327, Marcel Dekker Inc., New York 1968.
- 2 G. Hayashi, Y. Kowa, K. Fujii und M. Tasaka, Yakugaku Zasshi 78, 716 (1958); C.A. 52, 16596c (1958).
- 3 K. Ito, S. Tomomatsu und J. Maki, Bull. Pharm. Res. Inst. Osaka 66, 6 (1967); C.A. 67, 51429n (1967).
- 4 R.N. Prasad, J. Med. Chem. 12, 291 (1969).
- 5 J. Krapcho und Ch.F. Turk, J. Med. Chem. 16, 726 (1973); Ch.F. Turk, P. Egli und J. Krapcho, J. Heterocycl. Chem. 14, 1135 (1977).

- 6 A. Naomichi, J. Tadao, S. Vichi und S. Shigeo, *Jpn. Kokai* 74, 101, 389; *C.A.* 82, 140162x (1975).
- 7 N.D. Heindel, J.R. Reid und J.E. Willis, *J. Med. Chem.* 14, 453 (1971).
- 8 A. Martani, *Ann. Chim. (Rome)* 45, 166 (1955).
- 9 S.J. Pachter und M.C. Kloetzel, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1321 (1952); J.W. Worley, K.W. Ratts und K.L. Cammack, *J. Org. Chem.* 40, 1731 (1975).
- 10 M. Claasz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 45, 751 (1912).
- 11 E.R. Squibb u. Sons. Inc., New York, *Ger. Offen.* 2, 150, 661 (1972); *C.A.* 77, 1965f (1972).
- 12 F. Eiden und H. Dobinsky, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1974, 1981.
- 13 F. Eiden und W. Hirschmüller, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 311, 516 (1978).
- 14 M. Zimmermann *US Pat.* 2.841.582 (1956); *C.A.* 56, P 3496h/i (1962).
- 15 V.P. Mamaev und V.P. Borovik, *Ser. Khim. Nauk* 3, 159 (1964); *C.A.* 63, 7003a (1965).
- 16 A. Thuillier und J. Vialle, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1959, 1398; M. Marceau und A. Thillier, *C.R. Acad. Sci. Ser. C.* 262, 147 (1966).

[Ph 997]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 312–319 (1979)

Über die Synthese von Vinca-Alkaloiden und verwandten Verbindungen, 10. Mitt.¹⁾

Herstellung von biologisch aktiven Indolopyrido-naphthyridin-Derivaten

György Kalasus**), Lajos Szabó**), Csaba Szántay*)***)****), Egon Kárpáty****) und László Szporny****)

** Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, Budapest, *** Zentrales Chemisches Forschungsinstitut der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Gellért-tér 4, H 1521 Budapest, **** Chemische Werke Gedeon Richter G.m.b.H., Budapest
Eingegangen am 5. Mai 1978

Enamin-Derivate vom Typ 1 reagieren mit einigen α -substituierten Acrylestern sowie mit α -Chloracrylnitril unter Ausbildung eines Pentacyclus. Viele der so gewonnenen neuen Verbindungen besitzen beträchtliche gefäßerweiternde Wirkung.

Synthesis of Vinca Alkaloids and Related Compounds, X: Preparation of Biologically Active Derivatives of Indolopyridonaphthyridine

The reaction of enamine derivatives of type 1 with α -substituted acrylic esters and with α -chloroacrylonitrile furnishes a pentacyclic system. Some of the new compounds show significant vasodilator activity.
