1, 4-Benzothiazine に関する研究 (第 3 報¹⁾) 2-Acyl-4-methylbenzothiazine 類およびその関連化合物の反応性²⁾

杉山和明,* 小川孝子, 平野 弘
大阪薬科大学

Studies on 1, 4-Benzothiazine. III.¹⁾ Chemical Reactions of 2-Acylbenzothiazines and Related Compounds²⁾

KAZUAKI SUGIYAMA,* TAKAKO OGAWA, and HIROSHI HIRANO
Osaka College of Pharmacy, 2-10-65 Kawai, Matsubara-shi, Osaka

(Received April 22, 1981)

It has been found that 2-acyl-4-alkyl-4H-1,4-thiazine derivatives (**1a—f**) were oxidized to their sulfoxides (**2a—f**) by treatment with sodium nitrite in acetic acid under mild conditions. However, this reaction was unable to be applied to thiazine derivatives such as **3a**, **3b**, and **4**, lacking an acyl group at the 2-position and 2-acylthiophens being partially analogous with 2-acylthiazine.

Alkali treatment of the sulfoxides (**2a** and **2b**) gave 3,4-dimethyl-4H-1,4-benzothiazine-1-oxide (**9a**) and 4-methyl-3-phenyl-4H-1,4-benzothiazine-1-oxide (**9b**), respectively. The fact that 3-hydroxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazine derivative (**8b**) was isolated as an intermediate in transformation from **2b** to **9b** suggests that **9a** and **9b** may be formed *via* the reaction process shown in Chart 2.

When **9b** was treated with acid such as hydrochloric acid or *p*-toluenesulfonic acid, reductive dimerization of **9b** proceeded to give benzothiazinylbenzothiazine derivative (**14**) in poor yield (below 15%), while the acid treatment of an equimolecular mixture of **9b** and **3a** elevated the yield from 14 to 64%. From these observations, it was suggested that the process from **9b** to **14** might be as shown in Chart 3. Finally, Pummerer reaction of **9b** with acetic anhydride was examined.

Keywords—2-acyl-4-alkyl-4H-1,4-thiazine; oxidation by nitrous acid; reductive dimerization; Pummerer reaction

Thiazine 誘導体の中には、すでに生理活性を示す多くの化合物が知られており、従って極めて多くの誘導体が合成され、その化学的性質もかなり明らかにされている。本報で述べる 2-acyl-4-methyl-1,4-benzothiazine 類は 1965 年 Friedlich³⁾ らによって合成されているが、その後これら 2-acyl 誘導体に関する報告はほとんど見られず、それらの化学的性質についても検討されていない。

著者らは数種類の 2-acyl-4-alkyl-4H-1,4-thiazine 誘導体 (**1a—f**) を Friedlich³⁾ らの方法に改良を加えて合成し、亜硝酸との反応によるそれら sulfoxide 体 (**2a—f**) の生成反応、この反応で得られた sulfoxide (**2a, b**) のアルカリ溶液中での加熱処理による 3-置換-1,4-benzothiazinesulfoxide 類 (**9a, b**) への変換、さらにこれらの生成物の酸処理による還元的二量化反応および Pummerer 反応などについて検討した。

2-Acyl-4-methyl-4H-1,4-benzothiazine 類 (**1a, b**) を酢酸中亜硝酸ナトリウムで処理すると、それらの sulfoxide 体 (**2a, b**) がそれぞれ得られた。**2a, b** は HCl で処理すると容易に還元され、もとの **1a, b** にもどる。液体 N₂O₄ により sulfide 類が sulfoxide となる例はあるが、^{4,5)} 本報のような条件下で酸化反応が進む例は知られていないので Chart 1 に示す 4 位 N にアルキル基を有する 2-benzoyl-4H-1,4-thiazine 誘導体 (**1c, d**), 2-benzoyl-4H-1,4-benzothiazine 誘導体 (**1e, f**), 2 または 3-phenyl-4H-1,4-benzothiazine 誘導体 (**3a, b**), 4-methyl-4H-1,4-benzothiazine-3-one (**4**), および 2-acetyl または 2-benzoylthiophene について同条件の反応を試みた。その結果は 2 位に acyl 基のない benzothiazine 誘導体 (**3a, b, 4**) および 2 位に acyl 基はあるが 1,4-thiazine 誘導体ではない thiophene 誘導体では全く反応せず、一方 2-acyl-1,4-thiazine 類はいずれの場合もそれぞれ相当

3-phenyl-4H-1,4-benzothiazine-1-oxide (**9b**) に変化することがわかった. すなわち **8b** は **9b** の前駆体であり, この反応の生成過程は thiazine 環がまず開環して N-ホルミル体 (**7b**) となり, ついで脱ホルミル化を経て再閉環し **8b** が生成したものと推定される (Chart 2). Methyl 同族体の場合も同様に進むものと考えられる. なお **8b** の構造は実験の部に示す nuclear magnetic resonance (NMR) のデータから明らかであり **9b** は **3a** の NaIO_4 による酸化によって得た標品との比較によってその構造を確認した.

つぎに得られた **9a** および **9b** の Pd 触媒による接触還元または酢酸と亜鉛による還元を試み **9a** からは 2,2,3-trimethyl-2,3-dihydrobenzothiazole (**10a**), **9b** からは 2,3-dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzothiazole (**10b**) を得た. すでに N-desmethyl 体である 3-phenyl-1,4-benzothiazine について M. Wilhelm ら⁶⁾ は接触還元を行い, 2-methyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzothiazole を得ているので **9a** から **10a**, **9b** から **10b** への反応は sulfoxide の脱酸素反応が環の縮小に先立って行われたものと考えられるが, その反応の推定経路を Chart 2 に示した.

つぎに **9b** を室温下エタノール中 HCl または *p*-toluensulfonic acid で処理したところ, 還元的二量化反応がおこり, 2-(4-methyl-3-phenyl-4H-1,4-benzothiazin-2-yl)-4-methyl-3-phenyl-4H-1,4-benzothiazine (**14**) が得られた. **14** の NMR は芳香環プロトンのシグナル以外には, δ : 2.92 に N-CH₃ のシグナルが singlet として認められるだけであるが, mass spectrum (MS) で *m/e*: 476 に分子イオンピークを示し, 元素分析の結果は $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}_2$ の組成を与え, これらの事実がその化学構造として **14** であることを決定づけた. この反応の収率は HCl によるよりも *p*-toluensulfonic acid による方が優れているが, それでも 15% 以下である. しかし **9b** と当量の sulfide 体 **3a** との混合物をエタノール中 *p*-toluensulfonic acid で処理すると収率は 64% となる. この事実は Chart 3 で示すように sulfoxide **9b** が酸の存在下で sulfonium hydroxide (**11**) を形成, これが bication (**12**) となる一方, sulfide 体 (**3a**) から導かれた C_2 アニオン (**13**) がさきの **12** とそれぞれの 2 位の炭素間で結

Chart 3

Chart 4

合したものと考えられる。従って **9b** の酸処理による **14** の生成は **9b** と **9b** の一部が酸で脱酸素されて生成した sulfide 体 (**3a**) との反応と考えられる。 **3a** の N-desmethyl 体である 3-phenyl-2H-1,4-benzothiazine (**18**) は適当な溶媒中、picric acid, nitrobenzene などと加熱すると容易に自動酸化されて二量体 (**19**) を生成することが藤井,⁷⁾ Wilhelm,⁸⁾ Sica,⁸⁾ および Hori⁹⁾ らによって報告されている。しかし N-methyl 体 (**3a**) の場合はこのような酸化を受けにくく、picric acid で処理しても **14** は得られず、また **3a** を HCl, *p*-toluensulfonic acid で処理しても **14** は生成しなかった。これらの事実は **9b** のような N-アルキル置換 thiazine 誘導体の二量化反応に sulfoxide 基の存在が必須であることを示唆しており、Chart 3 に示した反応経路を支持するものと考えられる。さらに **9b** を酸の代りにジクロルメタン中 acetyl chloride で処理しても、また **3a** を同溶媒中 sulfuryl chloride で処理しても何れの場合も同一の不安定な中間体、赤色結晶を経て **14** を生成した。この中間体は精製が困難で溶媒に溶かすと HCl の発生を伴い **14** となることから第四級アンモニウム塩構造をもつ **14** の塩酸塩 (**15**) と推定される。なお、sulfuryl chloride の処理による場合は、sulfoxide からの反応と同様に sulfonium chloride を一担生成し残存する **3a** との間に二量化したものと考えられる。

上記 thiazine 誘導体の二量化反応はすべて sulfonium hydroxide または sulfonium chloride を経て生成すると推定される 2 位カチオンが反応の活性中間体の一つと考えられることから、Pummerer 型の反応が示唆されるので次に **9b** の大過剰の無水酢酸による加熱処理を試みた。その結果は予想通りに 2-acetoxy 誘導体 (**20**) を単離することができた。しかしこの場合は acetyl chloride との反応とは異り **9b** の二量化はおこらなかった。**20** は油状物質で精製が困難なため、NMR および infrared spectrum (IR) からその構造を推定したが、本品は NaIO₄ を作用させて得られた sulfoxide 体 (**21**) は再結晶による精製が可能で、その構造は NMR, IR および元素分析によって確認された。以上の結果は含イオウ芳香環化合物における Pummerer 反応として特殊な例であると考えられる。

実験の部¹⁰⁾

2-Acyl-4-alkyl-4H-1,4-thiazine 誘導体 (1a, c, d) の合成 Friedlich³⁾ らによる 2-benzoyl-4-methyl-4H-1,4-benzothiazine (**1b**) の合成法を目的の化合物に適するよう若干改変して合成した。

i) 2-Acetyl-4-methyl-4H-1,4-benzothiazine (**1a**)——3-Methylbenzothiazolium iodide 6.6 g を水 46 ml に溶かし、これに NaOH 1.6 g を水 11 ml に溶かした溶液を加え、氷冷下かきまぜながら chloroacetone 1.8 g を滴下する。この間 10% NaOH 水溶液を適宜加えながら pH 8—9 に保つ、一時間反応させた後析出する淡黄色結晶を濾取、粗製の 2-(N-formyl-N-methylamino)-S-acetylthiophenol (**5a**) を得。エタノールから再結晶、無色針状晶、3.1 g (57.4%) を得、mp 69°C. Anal. Calcd C₁₁H₁₃NO₂S: C, 59.19; H, 5.83; N, 6.28. Found: C, 58.98; H, 5.68; N, 6.02. つぎに **5a** 0.5 g をエタノール 2 ml に溶かし、10% NaOH 1 ml を加えて放置、析出する **1a** の結晶を濾取、エタノールから再結晶し赤色針状晶、0.35 g (80%) を得。mp 125°C. Anal. Calcd C₁₁H₁₁NOS: C, 64.35; H, 5.41; N, 6.82. Found: C, 64.05; H, 5.44; N, 6.55.

ii) 2-Benzoyl-4-benzyl-5,6-dimethyl-4H-1,4-thiazine (**1c**)——3-Benzyl-4,5-dimethylthiazolium perchlorate 2.2 g をメタノール 80 ml に溶解し、phenacyl chloride 1.1 g を加えてかきまぜながら KOH 1 g をメタノール 20 ml に溶かした溶液を滴下する。2 時間反応させた後、減圧下溶媒を留去、残留固形物に水を加えて濾取、ベンゼンとリグロインの混合溶媒から再結晶、**1c** の赤色微細結晶 0.8 g (34.4%) を得。mp 145°C. Anal. Calcd C₂₀H₁₉NOS: C, 74.73; H, 5.96; N, 4.36. Found: C, 74.97; H, 5.80; N, 4.06.

iii) 2-Benzoyl-4-benzyl-6-methyl-5-phenyl-4H-1,4-thiazine (**1d**)——3-Benzyl-5-methyl-4-phenylthiazolium perchlorate 1.6 g をクロロホルム 10 ml に溶解し phenacyl chloride 1.3 g を加え温室でかきまぜながら金属ナトリウム 0.25 g をメタノール 20 ml に溶かして得られた CH₃ONa のメタノール溶液を滴下する。30 分間反応さ

せた後減圧下に溶媒を留去，残留物をクロロホルムに溶かし，水洗，無水 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去すると **1d** の結晶が得られる。メタノールから再結晶，赤紫色針状晶 0.85 g (51%) を得。mp 160—161°C. *Anal.* Calcd $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NOS}$: C, 78.28; H, 5.53; N, 3.65. Found: C, 78.58; H, 5.74; N, 3.31.

2-Benzoyl-7-bromo-4-methyl-4H-1,4-benzothiazine (1e) **2b** 3.5 g をクロロホルム 80 ml に溶かし，かきまぜながら室温で臭素 2.4 g をクロロホルム 10 ml にとかした溶液を滴下する。反応後析出する結晶を濾取し，これを少量のエタノールに懸濁，さらに少量の triethylamine を加えると結晶が析出する。エタノールから再結晶して **1e** の橙赤色針状晶 1.25 g を得，結晶を濾別後の濾液よりさらに 0.5 g の **1e** を得。収率 41%。¹³⁾ mp 195—202°C. *Anal.* Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NOSBr}$: C, 55.50; H, 3.50; N, 4.05. Found: C, 55.46; H, 3.68; N, 4.10. 本品は 6-bromobenzothiazole¹²⁾ を 6-bromo-4-methylbenzothiazolium iodide に導き，これを **1a** の合成と同様の方法で合成した標品と mp 及び IR が一致した。

4-Methyl-3-phenyl-4H-1,4-benzothiazine (3a)¹³⁾ **2-(N-Formyl-N-methylamino)-S-phenacylthiophenol**¹³⁾ (**5b**) 1 g をエタノール 80 ml と 10% HCl 30 ml との混合液に溶かし 50 分間加熱還流，全量を約 1/3 まで減圧下に濃縮，30% K_2CO_3 水溶液を加えて弱アルカリ性とし，ついで酢酸エチルで抽出，抽出液を水洗，無水 Na_2SO_4 で乾燥，溶媒を減圧下に留去し，得られた油状物質をベンゼンに溶解してアルミナによるカラムクロマトグラフにかけて生成物を含む画分を分離し，溶媒を減圧下に留去後少量のエタノールにとかし，60% HClO_4 を少量加え結晶を析出させる。エタノールから再結晶，**3a** の perchlorate として黄色針状晶 0.4 g (33.6%) を得。mp 202—204°C (decomp). *Anal.* Calcd $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClO}_4\text{NS}$: C, 53.02; H, 4.15; N, 4.12. Found: C, 53.09; H, 4.16; N, 4.21. 本品は Kiprianov ら¹³⁾ の合成法によって得た標品と IR および mp が一致した。

4-Methyl-2-phenyl-4H-1,4-benzothiazine (3b) i) **4-Methyl-2-phenyl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazin-3-one (6)**—**o**-Methylamino thiophenol 4 g と ethyl α -chlorophenylacetate 7.4 g とをエタノール 20 ml に溶かし， N_2 気流中 2 時間加熱還流する。冷後析出する結晶を濾取，エタノールから再結晶 **6** の無色針状晶 5.3 g (72.6%) を得。mp 155—157°C. *Anal.* Calcd $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NOS}$: C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49. Found: C, 70.52; H, 5.23; N, 5.47.

ii) **6** の還元—無水エーテル 40 ml と LiAlH_4 0.22 g の混合物に **6** 2.5 g および無水エーテル 40 ml を加え，30 分間かきまぜる。反応後メタノールを少量ずつ加えて過剰の LiAlH_4 を分解する。不溶物を濾別後エーテルを留去すると無色の結晶性物質が得られる。これをベンゼンに溶かし不溶物を除去，ベンゼン溶液を 10 分間水浴上加熱後減圧下に濃縮，得られた残留物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフにかけベンゼンで溶出，生成物を含む画分をとり，その濃縮残留物をメタノールから再結晶して **3b** の黄色針状晶 1.6 g (68.4%) を得。mp 76—81°C. *Anal.* Calcd $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NS}$: C, 75.30; H, 5.48; N, 5.85. Found: C, 75.04; H, 5.47; N, 5.78.

2-Acyl-4-alkyl-4H-1,4-thiazine-1-oxide 誘導体 (2a—f) i) **2-Acetyl-4-methyl-4H-1,4-benzothiazine-1-oxide (2a)**—**1a** 10 g を 60% 酢酸 190 ml に懸濁し，得られた溶液に氷冷下かきまぜながら NaNO_2 13.5 g を水 30 ml に溶かした溶液を滴下する。滴下後 30 分間かきまぜた後，反応液に 30% K_2CO_3 を加えて中和し，析出する結晶を濾取，エタノールから再結晶，**2a** の淡黄色柱状晶 4.7 g (43.6%) を得。mp 217—221°C. *Anal.* Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OS}$: C, 59.71; H, 5.01; N, 6.33; Found: C, 59.99; H, 4.93; N, 6.54. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1640 ($\text{C}=\text{O}$), 1015 ($\text{S}\rightarrow\text{O}$). NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.45 (3H, s, COCH_3), 3.90 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 7.50—8.20 (4H, m, aromatic protons), 8.8 (1H, s, C_3-H).

ii) **2-Benzoyl-4-methyl-4H-1,4-benzothiazine-1-oxide (2b)**—a) **16** 20 g を 90% 酢酸 240 ml に懸濁した溶液に氷冷下かきまぜながら NaNO_2 53 g を水 100 ml に溶かした溶液を滴下する。反応終了後反応液を減圧下に濃縮，得られた濃縮液に 20% NaOH を加えて中和すると結晶が析出する。エタノールから再結晶，**2b** の淡黄色柱状晶 14.2 g (67%) を得。mp 245—247°C. *Anal.* Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: C, 67.81; H, 4.63; N, 4.94. Found: C, 67.87; H, 4.37; N, 4.65. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1610 ($\text{C}=\text{O}$), 1030 ($\text{S}\rightarrow\text{O}$). NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.89 (3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 7.50—8.20 (9H, m, aromatic protons), 8.3 (1H, s, C_3-H). b) エタノール 50 ml と 20% NaOH 水溶液 1.5 ml とよりなる混液に **1b** 2.7 g を加えて加温溶解し，かきまぜながら 35% H_2O_2 を少量ずつ加える。加え終った後浴上で加温，反応液の赤色が褪色するに及び減圧下に溶媒を留去すると結晶が析出する。結晶を濾取，エタノールから再結晶して淡黄色柱状晶 0.7 g (24.5%) を得。mp 243—248°C. 本品の IR は a) で得られた **2b** の結晶のそれと完全に一致した。

iii) **2-Benzoyl-4-benzyl-5,6-dimethyl-4H-1,4-thiazine-1-oxide (2c)**—**1c** 0.45 g を氷酢酸 8 ml に溶解した溶液に氷冷下ふりまぜながら NaNO_2 0.4 g を水 2 ml にとかした溶液を加え，原料 **1c** の赤紫色が消失するまで反応を行い，得られた反応液を 20% K_2CO_3 溶液で中和後クロロホルムで抽出，抽出液を無水 Na_2SO_4 で乾燥後溶

媒を留去する。残留物を酢酸エチルに溶かし、アルミナによるカラムクロマトグラフにかけて精製後、酢酸エチルを減圧下に留去すると結晶が析出する。少量の酢酸エチルから再結晶 **2c** の淡黄色柱状晶 50 mg を得。mp 177—179°C. *Anal.* Calcd $C_{20}H_{19}NO_2S$: C, 71.20; H, 5.68; N, 4.15. Found: C, 70.90; H, 5.81; N, 4.27. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1613 (C=O), 1018 (S→O). NMR ($CDCl_3$) δ : 2.18 (3H, s, C_2-CH_3), 2.44 (3H, s, C_3-CH_3), 5.05 (2H, s, N- CH_2 -), 7.00—7.80 (11H, m, aromatic protons).

iv) 2-Benzoyl-4-benzyl-6-methyl-5-phenyl-4H-1,4-thiazine-1-oxide (**2d**)——**1d** 0.23 g を氷酢酸 2 ml に溶解した溶液に氷冷下ふりまぜながら $NaNO_2$ 0.18 g を水 2 ml に溶かした水溶液を加え、原料 **1d** の赤紫色が消失するまで反応を行い、以下上記 iii) の場合と同様の処理を行い、**2d** の淡黄色柱状晶 120 mg (50.2%) を得。mp 143—146°C. *Anal.* Calcd $C_{25}H_{21}NO_2S$: C, 75.17; H, 5.30; N, 3.51. Found: C, 75.05; H, 5.16; N, 3.64. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1610 (C=O), 1020 (S→O). NMR ($CDCl_3$) δ : 2.13 (3H, s, C_2-CH_3), 4.71 (2H, s, N- CH_2 -), 6.80—7.90 (16H, m, aromatic protons).

v) 2-Benzoyl-7-bromo-4-methyl-4H-1,4-benzothiazine-1-oxide (**2e**)——**1e** 670 mg を氷酢酸 40 ml と水 5 ml の混液に懸濁し、これに $NaNO_2$ 500 mg を水 2.5 ml に溶かした溶液を氷冷下かきまぜながら滴下、このとき **1e** は完全に溶解、一夜放置後 20% K_2CO_3 で中和し、析出した結晶をクロロホルムと *n*-ヘキサンの混合溶媒から再結晶し **2e** の黄色柱状晶 330 mg (47%) を得。mp 275—277°C. *Anal.* Calcd $C_{16}H_{12}BrNO_2S$: C, 53.05; H, 3.33; N, 3.87. Found: C, 53.13; H, 3.31; N, 4.11. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1600 (C=O), 1015 (S→O). NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3.83 (3H, s, N- CH_3), 7.5—8.3 (9H, m, aromatic protons).

vi) 2-Benzoyl-4-benzyl-4H-1,4-benzothiazine-1-oxide (**2f**)——**1f** 700 mg を氷酢酸 13 ml と水 2 ml の混液に溶かしこれに $NaNO_2$ 600 mg を水 3 ml に溶かした溶液を氷冷下かきまぜながら滴下、滴下終了後 2 時間攪拌し析出した結晶を濾取、濾液を 30% K_2CO_3 溶液で中和後析出した結晶を濾取、先の結晶と合し、エタノールから再結晶して **2f** の無色針状晶 370 mg (50.5%) を得。mp 245—246°C. *Anal.* Calcd $C_{22}H_{17}NO_2S$: C, 73.53; H, 4.77; N, 3.90. Found: C, 73.56; H, 4.95; N, 4.09. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1618 (C=O), 1020 (S→O). NMR (CD_3COOD) δ : 5.48 (2H, s, N- CH_2 - C_6H_5), 7.2—8.4 (15H, m, aromatic protons).

2a および 2b の塩酸処理 i) **2a** 500 mg をエタノール 20 ml に溶かし濃塩酸 5 ml を加え 8 時間放置後、30% K_2CO_3 で中和、析出した結晶を濾取、濾液を減圧下に濃縮してエタノールの大部分を留去した後酢酸エチルで抽出、抽出液を水洗後無水 Na_2SO_4 で乾燥、酢酸エチルを留去すると赤色の結晶が得られる。エタノールから再結晶、赤色針状晶 200 mg (43.4%) を得。mp 123—125°C. 本品は、IR, mp 共に **1a** と完全に一致した。

ii) **2b** 3 g を濃塩酸とエタノールの混液 (3:7) 45 ml に溶かし、40 分間加熱還流後、反応液を減圧下に濃縮すると赤色の結晶が残る、結晶を濾取しエタノールから再結晶、赤色針状晶 1.3 g (46%) を得。mp 159°C. 本品は IR, mp 共に **1b** と完全に一致した。

2a のアルカリ処理 KOH 3 g をエタノール 20 ml と水 3 ml の混液に溶かし、これに **2a** 1 g を加え、30 分間加熱還流後エタノールの大部分を留去、ついで酢酸エチルで抽出し、水洗、無水 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去し、残留した餾状物質をシクロヘキサン中 30 分間加熱すると結晶が析出する。酢酸エチルから再結晶して **9a** の無色針状晶 0.6 g (53.7%) を得。mp 138—139°C. *Anal.* Calcd $C_{10}H_{11}NOS$: C, 62.16; H, 5.76; N, 7.25. Found: C, 61.90; H, 5.71; N, 7.27. NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2.37 (3H, s, C_3-CH_3), 3.58 (3H, s, N- CH_3), 6.03 (1H, s, C_2-H), 7.20—7.85 (4H, m, aromatic protons). MS m/e : 193 (M^+), 177 (M^+-O).

2b のアルカリ処理 i) **2b** 3.5 g をエタノール 120 ml, KOH 6 g, 水 10.5 ml よりなる希エタノール性 KOH 溶液に加え、30 分間加熱還流後溶媒を減圧下に留去、酢酸エチルで抽出し、水洗、無水 Na_2SO_4 で乾燥。得られた溶液を減圧下に濃縮すると結晶が析出する。酢酸エチルから再結晶して 3-hydroxy-4-methyl-3-phenyl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazine-1-oxide (**8b**) の無色柱状晶 2 g (59.2%) を得。mp 128—136°C. *Anal.* Calcd $C_{15}H_{15}NO_2S$: C, 65.92; H, 5.53; N, 5.13. Found: C, 65.90; H, 5.57; N, 5.09. NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2.72 (3H, s, N- CH_3), 3.31 (1H, d, $J=14.4$ Hz, C_2-H), 3.75 (1H, d, $J=14.4$ Hz, C_2-H), 6.80—7.65 (9H, m, aromatic protons), 7.35 (1H, s, OH 重水処理によって消失)。

ii) **8b** 1.6 g をトルエン 15 ml 中 15 分間加熱還流する。冷後結晶析出、酢酸エチルから再結晶して **9b** の無色針状晶 1.3 g (88.4%) を得。mp 183—186°C. *Anal.* Calcd $C_{15}H_{13}NOS$: C, 70.55; H, 5.14; N, 5.49. Found: C, 70.28; H, 4.76; N, 5.38. NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3.44 (3H, s, N- CH_3), 6.13 (1H, s, C_2-H), 7.28—7.92 (9H, m, aromatic protons)。

2,2,3-Trimethyl-2,3-dihydrobenzothiazole (10a) i) **9a** 0.8 g をエタノール 50 ml に溶解し、これに 5% Pd/C 0.3 g を加え、5 時間振りまぜて接触還元を行った。触媒を除去後反応液を減圧下に濃縮、得られた油状物

質をベンゼンを溶媒とするアルミナによるカラムクロマトグラフにかけて精製し、得られた画分を減圧下に濃縮しほとんど無色の油状物質を少量得た。本品は別途合成¹⁴⁾による **10a** の標品と IR が完全に一致した。NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.58 (6H, s, -C(CH₃)₂), 2.67 (3H, s, N-CH₃), 6.25—7.07 (4H, m, aromatic protons). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 226, 266, 315.

ii) **9a** 1 g を氷酢酸 10 ml に溶かし、かきまぜながら Zn 末 1 g を少しずつ加える、一時間後さらに Zn 末 0.8 g を加えて反応を二時間続ける。反応終了後不溶物を濾別し、濾液を 20% NaOH 溶液で中和し、クロロホルムで生成物を抽出する。抽出物を水洗、無水 Na₂SO₄ で乾燥後減圧下に濃縮、残留物をシリカゲルによるカラムクロマトグラフにかけクロロホルムで溶出して i) と同様に TLC による 1 spot を示す画分をとり、減圧下に濃縮してほとんど無色の油状物質を得た。本品は i) で得られた **10a** と同様に標品と同一の IR を示した。

2,3-Dimethyl-2-phenyl-2,3-dihydrobenzothiazole (10b) **9b** 2 g を氷酢酸 15 ml に溶かし、60—70°C に加温下、かきまぜながら Zn 末 1.5 g を少量ずつ加えて反応させた。2 時間反応後不溶物を濾別、濾液を 10% NaOH 溶液で中和し析出する結晶を濾取、メタノールから再結晶して **10b** の淡黄色針状晶 1.3 g (69%) を得。mp 63—64°C. Anal. Calcd C₁₅H₁₅NS: C, 74.66; H, 6.27; N, 5.81. Found: C, 74.44; H, 6.29; N, 5.56. NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.97 (3H, s, C₂-CH₃), 2.57 (3H, s, N-CH₃), 6.47—7.70 (9H, m, aromatic protons).

2-(4-Methyl-3-phenyl-4H-1,4-benzothiazin-2-yl)-4-methyl-3-phenyl-4H-1,4-benzothiazine (14)

i) **9b** 1 g をエタノール 10 ml に溶かし、これに濃塩酸 1.5 ml を加えると直ちに黄色固型物が析出する。これをシクロヘキサンで抽出し、抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥後、抽出液を減圧下に濃縮して析出する結晶をベンゼン、*n*-ヘキサンから再結晶、**14** の黄色針状晶を得。mp 232°C. Anal. Calcd C₃₀H₂₄N₂S₂: C, 75.61; H, 5.08; N, 5.88. Found: C, 75.48; H, 5.44; N, 5.85. MS *m/e*: 476 (M⁺), 444 (M⁺-S), 412 (M⁺-2S).

ii) **9b** 214 mg をエタノール 3 ml に溶かし *p*-toluensulfonic acid 50 mg を加え室温で一晩放置するとほとんど純粋な **14** の黄色針状晶が析出する。濾取、28 mg (15%) を得。mp 230—232°C. 本品の IR は i) で得られた物質と完全に一致した。

iii) **3a** 100 mg と **9b** 107 mg (モル比 1:1) をエタノール 3 ml に溶かし、*p*-toluensulfonic acid 49 mg を加え室温で一晩放置するとほとんど純粋な **14** の黄色針状晶が析出する。濾取、乾燥、125.5 mg (64%) を得、mp 230—231°C. 本品の IR は i) および ii) で得られた物質と完全に一致した。

iv) **9b** 500 mg をジクロルメタン 10 ml に溶かして氷冷し、これに塩化アセチル 170 mg をジクロルメタン 3 ml に溶かした溶液を少しずつかきまぜながら加える。2 時間後析出した **14** の 4 級アンモニウム型塩酸塩 (**15**) と推定される赤色結晶 250 mg を得る。本品は極めて不安定でエタノールに溶解すると塩酸が脱離し **14** となる。

v) **3a** 200 mg をジクロルメタン 10 ml に溶かして氷冷し、これに塩化スルフリル 1 ml をジクロルメタン 5 ml に溶かした溶液を氷冷下少量ずつかきまぜながら加える。2 時間後析出した **15** と推定される赤色結晶 96 mg を得、本品も iv) で得た赤色結晶と同様エタノールに溶解すると脱塩酸がおり **14** 77 mg を得。

9b の無水酢酸による処理 **9b** 500 mg を無水酢酸 25 ml に加え 10 分間加熱還流、反応後無水酢酸を減圧下に留去、少量の水を加えた後ベンゼンで抽出、抽出液を水洗後無水 Na₂SO₄ で乾燥した後溶媒を留去すると油状物として 2-acetoxy-4-methyl-3-phenyl-4H-1,4-benzothiazine (**16**) が得られた。IR KBr cm^{-1} : 1758 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : 1.95 (3H, s, -OCOCH₃), 2.96 (3H, s, N-CH₃), 6.80—7.50 (10H, m, aromatic protons). 上記油状物質 **16** をエタノール 10 ml に溶かし、NaIO₄ 420 mg を水 3 ml に溶かした溶液を加え一夜かきまぜ、析出した NaIO₃ を濾別した後、エタノールの大部分を濃縮した後クロロホルムで抽出、抽出液を水洗後無水 Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を留去後残留物をエタノールから再結晶して **16** の S-oxide 誘導体 (**17**) の無色針状晶 420 mg (68%) を得。mp 200—203°C. Anal. Calcd C₁₇H₁₅NO₃S: C, 65.17; H, 4.82; N, 4.47. Found: C, 65.42; H, 4.72; N, 4.54. IR KBr cm^{-1} : 1760 (C=O), 1040 (S→O). NMR (CDCl₃) δ : 1.85 (3H, s, -OCOCH₃), 3.34 (3H, s, N-CH₃), 7.25—7.96 (10H, m, aromatic protons).

引用文献および注

- 1) 第 2 報: H. Hirano, K. Sugiyama, S. Nagata, T. Kurihara, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2488 (1979).
- 2) 日本薬学会第 100 年会, 東京, 1980 年 4 月に発表.
- 3) W. Friedlich, F. Kröhnke, P. Schiller, *Chem. Ber.*, **98**, 3804 (1965).
- 4) Horner, Hübenett, *Ann. Chem.*, **579**, 193 (1953).
- 5) C. Addison, J.C. Sheldon, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2705.
- 6) M. Wilhelm, P. Schmidt, *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 635 (1969).

- 7) 藤井輝一, 薬誌, **77**, 347 (1957).
- 8) D.Sica, C. Santacrose, G. Prota, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 1143 (1970).
- 9) M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu, Y. Imai, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1982 (1979).
- 10) 融点はすべて未補正.
- 11) **1e** は **1b** をブロム化しても得られるが収率は極めて低い.
- 12) W.A. Boggust, W. Cocker, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 355.
- 13) A.I. Kiprianov, Z.N. Panzenko, *Zh. Obshch. Khim. (J. Gen. Chem)*, **21**, 156 (1951) [*C. A.*, **45**, 7574 (1951)].
- 14) A.I. Kiprianov, V.A. Porthyagina, *Zh. Obshch. Khim.* **25**, 2257 (1955) [*C. A.* **50**, 9378 (1956)].