

- [32] A. D. McLachlan, *Eur. J. Biochem.* 100, 181 (1979).  
 [33] M. G. Rossmann, D. Moras, K. W. Olsen, *Nature* 250, 194 (1974).  
 [34] R. Huber, *Trends Biochem. Sci.* 1, 174 (1976).  
 [35] F. A. Quiocho, G. L. Gilliland, G. N. Phillips, Jr., *J. Biol. Chem.* 252, 5142 (1977).  
 [36] G. E. Schulz, R. H. Schirmer, W. Sachsenheimer, E. F. Pai, *Nature* 273, 120 (1978).  
 [37] J. H. Ploegman, G. Drenth, K. H. Kalk, W. G. J. Hol, R. L. Henrikson, P. Keim, L. Weng, J. Russell, *Nature* 273, 124 (1978).  
 [38] G. E. Schulz, *J. Mol. Biol.* 138, 335 (1980).  
 [39] C. C. F. Blake, M. J. Geisow, I. D. Swan, C. Rerat, B. Rerat, *J. Mol. Biol.* 88, 1 (1974).  
 [40] G. E. Schulz, M. Elzinga, F. Marx, R. H. Schirmer, *Nature* 250, 120 (1974).  
 [41] G. E. Schulz, *J. Mol. Evol.* 9, 339 (1977).  
 [42] D. W. Banner, A. C. Bloomer, G. A. Petsko, D. C. Phillips, C. I. Pogson, I. A. Wilson, P. H. Corran, A. J. Furth, J. D. Milman, R. E. Offord, J. D. Priddle, S. G. Waley, *Nature* 255, 609 (1975).  
 [43] M. Levine, H. Muirhead, D. K. Stammers, D. I. Stuart, *Nature* 271, 626 (1978).  
 [44] Y. Lindqvist, C.-I. Brändén, *J. Mol. Biol.* 143, 201 (1980).  
 [45] M. G. Rossmann, A. Liljas, C.-I. Brändén, I. J. Banaszak, *Enzymes* 11, 61 (1975).  
 [46] C. C. F. Blake, P. R. Evans, *J. Mol. Biol.* 84, 585 (1974).  
 [47] T. N. Bryant, H. C. Watson, P. L. Wendell, *Nature* 247, 14 (1974).  
 [48] S. Sprang, R. J. Fletterick, *J. Mol. Biol.* 131, 523 (1979).  
 [49] R. K. Wierenga, R. J. DeJong, K. H. Kalk, W. G. J. Hol, J. Drenth, *J. Mol. Biol.* 131, 55 (1979).  
 [50] N. Hilschmann, H. U. Barnikol, H. Kratzin, P. Altevogt, M. Engelhard, S. Barnikol-Watanabe, *Naturwissenschaften* 65, 616 (1978).

## Alkylsulfamidsäurechloride als Schlüsselbausteine für neue Pflanzenschutzwirkstoffe

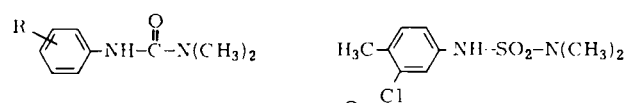
Von Gerhard Hamprecht, Karl-Heinz König und Gerd Stubenrauch<sup>[\*]</sup>

Professor Matthias Seefelder zum 60. Geburtstag gewidmet

Die difunktionellen Alkylsulfamidsäurechloride sind variable Bausteine für die Synthese von Heterocyclen, polaren Sulfamidsäureestern und Sulfonamiden. In den letzten Jahren wurden präparativ allgemein anwendbare Methoden entwickelt, nach denen neue, verschiedenartig substituierte Alkylsulfamidsäurechloride durch Umsetzung von Aminhydrochloriden, Isocyanaten, Aziridinen oder tertiären Alkoholen mit Schwefelsäure-Derivaten synthetisiert werden können. In Folgereaktionen lassen sich diese Zwischenprodukte einerseits zu früher unzugänglichen *N*-Alkoxyalkyl-*N*-alkylsulfamidsäurechloriden oder neuen Heterocyclen vom Typ der 1*H*-2,1,3-Benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxide, 2*H*-1,2,6-Thiadiazin-3-on-1,1-dioxide oder 2*H*-1,2,4,6-Thiatriazin-5-on-1,1-dioxide umwandeln; diese sind Beispiele interessanter Struktur-Wirkungs-Modelle und führen zum Teil zu sehr selektiven, umweltfreundlichen Herbiziden. Andererseits sind durch *N*-Acylierung der Alkylsulfamidsäurechloride weitere drei- bis fünfatomige difunktionelle Synthesebausteine zugänglich, die sich für neuartige Heterocyclensynthesen eignen. Weitere Anwendungsmöglichkeiten sind die Herstellung biologisch aktiver Sulfamidsäureester sowie Cycloadditionen in situ erzeugter *N*-Sulfonylamine (Sulfene).

### 1. Einleitung

Im modernen chemischen Pflanzenschutz nehmen Kohlensäure-Derivate eine bedeutende Stellung ein; Produkte, die sich beispielsweise von Isocyanaten ableiten, wie die *N*-Alkyl-*N'*-arylharnstoffe (1), sind selektivherbizide Verbindungen<sup>[2a]</sup>, die in Großkulturen wie Getreide, Zuckerrohr und Baumwolle für die Sicherung des wachsenden Nahrungsmittel- und Rohfaserbedarfs heute weltweit angewendet werden.



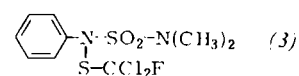
(1a), R = 3-Cl, 4-CH<sub>3</sub>: Dicuran®

(1b), R = 3-ClF<sub>3</sub>: Cotoran®

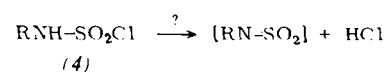
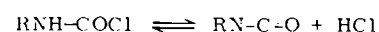
Sulfonsäure-Derivate fanden hingegen bisher wenig Verwendung. Zum einen waren Monoalkylsulfamidsäurechloride (Monoalkylsulfamoylchloride) als Ausgangsmaterialien

nicht bekannt, zum anderen ergaben erste Struktur-Wirkungsuntersuchungen, daß beispielsweise das Sulfamid (2) – durch Ersatz der Dimethylcarbamoylgruppe in (1) durch die Dimethylsulfamoylgruppe erhalten – herbizid nur wenig wirksam ist.

Lediglich auf dem Fungizidgebiet konnte das aus *N,N*-Dimethylsulfamidsäurechlorid (18) (siehe Abschnitt 2.7) hergestellte Euparen® (3) in der Praxis Bedeutung bei der Bekämpfung von Botrytis im Erdbeerbau<sup>[2b]</sup> gewinnen.



Monoalkylsulfamidsäurechloride (4) hielt man noch in den sechziger Jahren für eine nicht existenzfähige Verbindungsklasse<sup>[3]</sup>. In Anlehnung an das Verhalten von Carb-



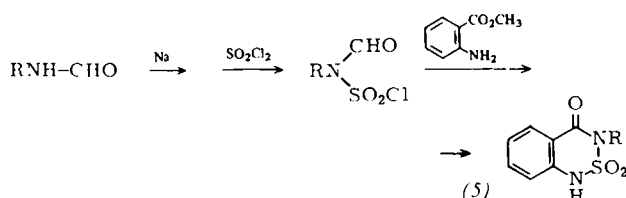
[\*] Dr. G. Hamprecht, Dr. K.-H. König, Dr. G. Stubenrauch  
 BASF AG, Hauptlabor  
 D-6700 Ludwigshafen

amoylchloriden, die beim Erwärmen reversibel zu Isocyanaten und Chlorwasserstoff reagieren, nahm man bei den entsprechenden Sulfamoylverbindungen (4) die - allerdings irreversible - Bildung von Sulfenen an, wie sie erst später von Burgess et al.<sup>[4]</sup> in Gegenwart von Basen bei tiefen Temperaturen nachgewiesen werden konnten.

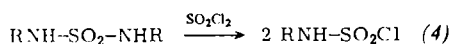
## 2. Synthese von Alkylsulfamidsäurechloriden und verwandten Zwischenprodukten

### 2.1. Synthese von Alkylsulfamidsäurechloriden aus Amin-Derivaten

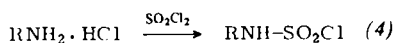
*Teufel* gelang über die Salzbildung von *N*-Alkylformamiden mit Natrium und Folgereaktion mit Sulfonylchlorid die Erzeugung der ersten *N*-Alkyl-*N*-formylsulfamidsäurechloride mit unverzweigter Alkylgruppe<sup>[5]</sup>. Diese Verbindungen wurden als 1*H*-2,1,3-Benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxide (5) abgefangen. Niedrige Ausbeuten infolge der drastischen Reaktionsbedingungen standen jedoch einer breiteren Anwendung entgegen.



Freie Alkylsulfamidsäurechloride (4) wurden erstmals von Weiß und Schulze durch Spaltung von Sulfamiden mit Sul-



fonylchlorid im Autoklaven<sup>[6a]</sup> und später durch Erhitzen von Aminhydrochloriden mit Sulfonylchlorid in Acetonitril<sup>[6b]</sup> gewonnen.



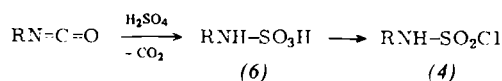
Limitierende Faktoren waren die Anwendung schwer zugänglicher Sulfamide in einer Druckreaktion bzw. Lösungsmittelverluste durch partielle Chlorierung zu Trichloracetonitril. Letzteres kann exotherm zu 2,4,6-Tris(trichlormethyl)-1,3,5-triazin trimerisieren<sup>[7]</sup> – z. B. im Destillationsrückstand – so daß diese Variante nur für den Labormaßstab zu empfehlen ist.

Die direkte Sulfochlorierung von Aminen bedarf sehr langer Reaktionszeiten – 24 h – und wurde erfolglos in anderen

Lösungsmitteln versucht. Trotz gewisser Einschränkungen war aber damit ein altes Vorurteil abgebaut und der Weg frei für erste Wirkstoffsynthesen mit Alkylsulfamidsäurechloriden (4) im Laboratorium; insbesondere regte der difunktionelle Charakter der neuen zweiatomigen Bausteine zu neuen Heterocyclusynthesen an.

## 2.2. Synthese von Alkylsulfamidsäurechloriden aus Isocyanaten

Als sehr vielseitig anwendbar für die Synthese  $\alpha$ -verzweigter und höherer Homologer erwiesen sich in der Folgezeit die aus entsprechenden Isocyanaten mit Schwefelsäure in chlorierten Kohlenwasserstoffen hergestellten *N*-Alkylsulfamidsäuren (6) (*N*-Alkylamidosphwefelsäuren)<sup>[8]</sup>, die im Eintopfverfahren mit einer Reihe von Halogenierungsagentien in die Halogenide (4) umgewandelt werden konnten<sup>[9]</sup>. Eine Auswahl neuerer Zwischenprodukte ist in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. *N*-Alkylsulfamidsäuren vom Typ (6).

RNH SO <sub>3</sub> H (6)			
	R	Fp [°C]	Ausb. [%]
(6a)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH(CH <sub>3</sub> )	152-154	93
(6b)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )-	102-108	90
(6c)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )	viskos	94
(6d)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-	184-188 (Zers.)	93
(6e)	Cyclohexyl-CH(CH <sub>3</sub> )-	75-80	98
(6f)	1-Norbornyl-CH(CH <sub>3</sub> )	98-100	91

Als Halogenierungsagentien eignen sich Sulfinylchlorid und Phosphorhalogenide<sup>[10]</sup>, letztere besonders bei schwerlöslichen *N*-Alkylsulfamidsäuren (6), wobei je nach Kettenlänge der Alkylgruppe – und damit der Destillierbarkeit der Halogenide (4) – Ausbeuten von 40 bis 85% erreicht werden. Die Phosgenierung mit üblicherweise verwendeten Katalysatoren – tertiären Basen oder Dimethylformamid (DMF) – verlief dagegen unbefriedigend, da die sehr reaktiven Sulfamidsäurechloride (4) beispielsweise mit DMF teilweise zu Amidiniumsulfamaten reagieren, wie es von den Arylsulfonylchloriden bekannt ist<sup>[11]</sup>.

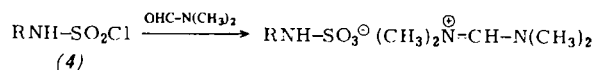


Tabelle 2. Alkylsulfamidssäurechloride vom Typ (4).

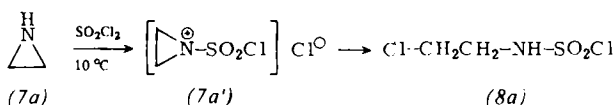
RNH—SO <sub>2</sub> Cl (4)			
	R	K <sub>p</sub> [°C/mbar]	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , TMS intern. 60 MHz), δ-Werte
(4a)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-	89-97/2.7	0.75-1.05 (t; C—C—CH <sub>3</sub> ), 1.17-1.28 (d; N—C—CH <sub>3</sub> ), 1.3-1.7 (m; CH <sub>2</sub> ), 3.35-3.82 (m; CH), 6.1-6.42 (d; NH)
(4b)	Cyclopentyl	107-117/0.13	1.3-2.1 (m; (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 3.5-3.7 (m; CH), 6.2-6.55 (s; NH)
(4c)	(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> CH-	160/0.1 [a]	0.78-0.96 (t; CH <sub>3</sub> ), 1.1-1.8 (m; CH <sub>2</sub> ), 3.2-3.8 (m; CH), 6.03-6.14 (d; NH)
(4d)	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	130/0.13 [a]	0.79-0.96 (t; CH <sub>3</sub> ), 1.1-1.8 (m; (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 3.14-3.37 (t; CH <sub>2</sub> -N), 6.59 (s; NH)
(4e)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-	140/0.3 [a]	0.87-0.95 (d; (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.26-1.35 (d; CH <sub>3</sub> ), 3.5-4.0 (m; CH), 5.82-5.93 (d; NH)
(4f) [b]	Cl-CH <sub>2</sub> -CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	104-114/0.5	0.96-1.11 (t; CH <sub>3</sub> ), 1.6-1.94 (m; C—CH <sub>2</sub> -C), 3.6-3.95 (m; CH, Cl-CH <sub>2</sub> ), 6.2-6.3 (d; NH) [c]
(4g)	CH <sub>3</sub> O-CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-	125/0.01 [a]	1.31-1.39 (d; CH <sub>3</sub> -C), 3.4 (s; CH <sub>3</sub> -O), 3.45-3.55 (m; CH), 6.6-6.7 (d; NH) [c]

[a] Ölbad eines Dünnschichtverdampfers. [b]  $(4f) = (8c)$ , Tabelle 3. [c] 100 MHz.

Als „standfeste“ Katalysatoren erwiesen sich hier Dichlormethylen-ammoniumverbindungen<sup>[12]</sup>, die bei der Phosgenierung bessere Ausbeuten ergeben. Tabelle 2 enthält ausgewählte neuere Alkylsulfamidsäurechloride (4). Sie sind sehr reaktiv und hydrolysieren z. B. mit Wasser heftig und exotherm. Bei Destillationstemperaturen oberhalb 125 °C bedient man sich zweckmäßig eines Dünnschichtverdampfers, da sich die Verbindungen (4) bei höheren Temperaturen – vermutlich unter Sulfenbildung – langsam zersetzen.

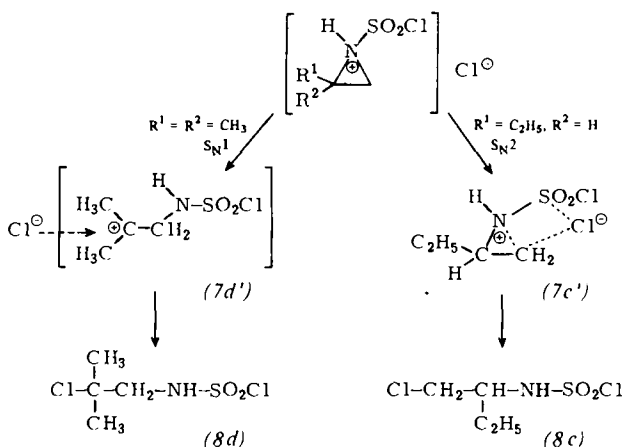
### 2.3. Synthese von (β-Halogenalkyl)sulfamidsäurehalogeniden aus substituierten Aziridinen

Spezielle (β-Halogenalkyl)sulfamidsäurehalogenide (8) wurden synthetisiert, da ihre potentiell absaltbaren Gruppen die Gewinnung ungesättigter oder variabel nucleophil substituierter Derivate ermöglichen sollten. Hierbei bewährte sich die Ringöffnung von Aziridinen (7) mit Sulfonylhalogeniden<sup>[13]</sup>, die unter außerordentlich milden Bedingungen verlief.



Die Reaktion ist stark lösungsmittelabhängig; in Tetra-chlormethan isolierten wir nur ≈ 5% (8a), im polaren Aceto-

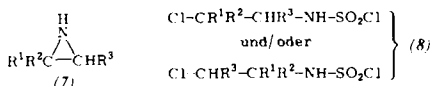
nitrit dagegen 65% (8a), d. h. der eigentlichen Ringöffnung dürfte die Bildung eines stark polaren Ionenkomplexes (7a') vorgelagert sein. Welche Bindung im Ring sich öffnet, wird durch die Substituenten entschieden. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über verzweigte (β-Chloralkyl)sulfamidsäurechloride (8).



Während (7b) ein Gemisch von (8b) und (8b') ergab, öffnete sich (7c) nur zum α-verzweigten Produkt (8c). Das geminal substituierte (7d) bildete nur das β-verzweigte (8d).

Die beschriebenen Befunde deuten auf die Konkurrenz zweier Mechanismen hin. Verläuft die Ringspaltung über ein

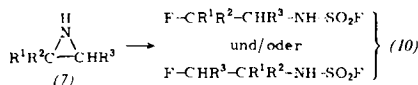
Tabelle 3. (β-Chloralkyl)sulfamidsäurechloride vom Typ (8) aus Aziridinen (7).



in (7)	Teilstruktur	in (8)	$n_D^{25}$	Ausb. [%]	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , TMS intern, 60 MHz), δ-Werte [a]
(7b)	CH(CH <sub>3</sub> )—CH <sub>2</sub>	(8b) (22%) Cl—CH(CH <sub>3</sub> )—CH <sub>2</sub> — (8b') (78%) Cl—CH <sub>2</sub> —CH(CH <sub>3</sub> )—	1.4959	55	1.53–1.63 (d; CH <sub>3</sub> ) 1.41–1.51 (d; CH <sub>3</sub> ), 3.62–3.82 (m; Cl—CH <sub>2</sub> ), 6.0–6.45 (d; NH)
(7c)	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )—CH <sub>2</sub>	(8c) [b] Cl—CH <sub>2</sub> —CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )—	1.4860	52	vgl. Tabelle 2, (4f)
(7d)	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	(8d) Cl—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	1.4852	43	1.68 (s; CH <sub>3</sub> ), 3.4–3.55 (d; CH <sub>2</sub> ), 6.2–6.7 (t; NH)
(7e)	CH(CH <sub>3</sub> )—CH(CH <sub>3</sub> )	(8e) Cl—CH(CH <sub>3</sub> )—CH(CH <sub>3</sub> )—	1.4878	44	1.38–1.45 (d; N—C—CH <sub>3</sub> ), 1.52–1.59 (d; Cl—C—CH <sub>3</sub> ), 3.7–4.1 (m; N—CH), 4.28–4.55 (m; Cl—CH)

[a] (8a): 3.6–3.82 (m; CH<sub>2</sub>), 6.2–6.6 (NH). [b] (8c) = (4f), Tabelle 2.

Tabelle 4. (β-Fluoralkyl)sulfamidsäurefluoride vom Typ (10) aus Aziridinen (7).

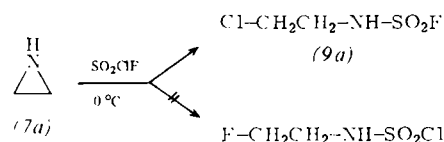


in (7)	Teilstruktur	in (10)	Kp [°C/mbar]	$n_D^{25}$	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , TMS intern, 220 MHz), δ-Werte
(7a)	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	(10a) F—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	73–75/13	1.3879	3.3 und 3.72 (m; N—CH <sub>2</sub> ), 4.03–4.25 und 4.82–5.05 (t; F—CH <sub>2</sub> ), 7.2–7.8 (NH) [a]
(7b)	CH(CH <sub>3</sub> )—CH <sub>2</sub>	(10b) (55%) F—CH(CH <sub>3</sub> )—CH <sub>2</sub> — (10b') (45%) F—CH <sub>2</sub> —CH(CH <sub>3</sub> )—	53–75/0.13	1.3929	1.30–1.31 und 1.43–1.44 (d; F—C—CH <sub>3</sub> ), 3.2–4.8 (m; CH <sub>2</sub> ) 1.32–1.34 (d; N—C—CH <sub>3</sub> ), 5.7–5.85 (d; NH)
(7c)	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )—CH <sub>2</sub>	(10c) (60%) F—CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )—CH <sub>2</sub> — (10c') (40%) F—CH <sub>2</sub> —CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )—	62–79/0.26	1.4020	1.1–1.6 (t; CH <sub>3</sub> ), 3.26–3.75 (m; N—CH <sub>2</sub> ), 5.58–5.7 (d; NH)
(7d)	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub>	(10d) F—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —	65–72/0.01	1.4040	1.1–1.6 (t; CH <sub>3</sub> ), 4.32–4.76 (m; F—CH <sub>2</sub> ), 5.58–5.7 (d; NH)
(7e)	CH(CH <sub>3</sub> )—CH(CH <sub>3</sub> )	(10e) F—CH(CH <sub>3</sub> )—CH(CH <sub>3</sub> )—	60–72/0.2	1.4002	1.23 und 1.59 (s; CH <sub>3</sub> ), 3.2 und 3.53 (s; CH <sub>2</sub> ), 5.7–6.1 (NH) [a] 1.35–1.37 (d; N—C—CH <sub>3</sub> ), 1.38–1.40 und 1.47–1.49 (d; F—C—CH <sub>3</sub> ), 3.5–3.8 (m; N—CH), 4.55 und 4.77 (s; F—CH), 6.07 (s; NH)

[a] 60 MHz.

Carbenium-Ion ( $S_N1$ -Reaktion), so sollte wie in (7d') bevorzugt die Bindung zum stärker substituierten Kohlenstoffatom geöffnet werden, da die Bildung eines solchen Carbenium-Ions gegenüber der eines primären Carbenium-Ions begünstigt ist. Beim weniger sperrigen (7c') kann dagegen eine  $S_N2$ -Reaktion unmittelbar zum Zuge kommen: Ringöffnung und Substitution finden von der gleichen Molekülseite aus statt; dabei wird die Bindung zum weniger substituierten Kohlenstoffatom gespalten.

Bei Einwirkung von Sulfonylchloridfluorid reagieren Aziridine stets unter Wanderung des reaktiveren Chlorids; es entstehen ( $\beta$ -Chloralkyl)sulfamidsäurefluoride wie (9a) ( $n_D^{25} = 1.4363$ ).

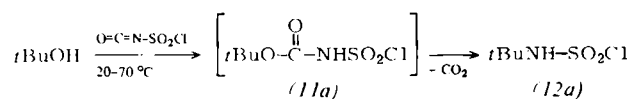


Fluorsubstituierte Alkylsulfamidsäurehalogenide – deren Synthese aufgrund der „Bioisosterie“ von Fluor und Wasserstoff besonders wünschenswert erschien – konnten mit Sulfonylfluorid gewonnen werden. Wegen des niedrigen Siedepunkts von  $\text{SO}_2\text{F}_2$  ( $-50^\circ\text{C}$ ) mußte die Reaktion bei tieferen Temperaturen durchgeführt werden, erforderte längere Zeit (6–8 h) und ergab nur bis zu 40% Ausbeute (Tabelle 4).

Bei der Umsetzung mit Sulfonylfluorid kommt der  $S_N1$ -Reaktion wieder größeres Gewicht zu, wie der höhere Anteil an (10b) und (10c) zeigt. Ursachen können die tiefere Reaktionstemperatur, die Verwendung katalytischer Mengen Lewis-Säure sowie die geringere Größe des Fluorid-Ions sein.

## 2.4. Synthese von *tert*-Alkylsulfamidsäurechloriden

*tert*-Butylsulfamidsäurechlorid (12a) läßt sich über den Sulfamidsäure-<sup>[9]</sup> oder den Sulfonylchloridweg<sup>[14]</sup> nur in mäßigen Raumzeitausbeuten herstellen. Rascher führt hier die Reaktion von *tert*-Butylalkohol mit Chlorsulfonylisocyanat in unpolaren Lösungsmitteln zum Ziel. Unter Decarboxylierung des intermediären Chlorsulfonylurethans (11a) entsteht (12a) direkt in hoher Ausbeute<sup>[15]</sup>.

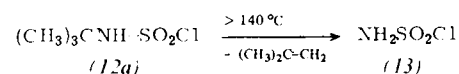


Die Umsetzung ähnelt der Reaktion von Carbonsäuren mit Chlorsulfonylisocyanat zu Acylaminosulfonylchloriden<sup>[16]</sup> und eignet sich besonders für tertiäre Alkohole (Tabelle 5).

Tabelle 5. *tert*-Alkylsulfamidsäurechloride vom Typ (12).

RNH-SO <sub>2</sub> Cl (12)				
R	Kp [°C/mbar]	$n_D^{25}$	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , TMS intern, 60 MHz), $\delta$ -Werte	
(12a) (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	85/0.06	1.4579	1.4 (s; CH <sub>3</sub> ), 5.9–6.1 (NH)	
(12b) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	120/0.13 [a]	1.4661	0.85–1.09 (t: 1 CH <sub>3</sub> ), 1.4–1.9 (m; CH <sub>2</sub> ), 1.45 (s; 2 CH <sub>3</sub> )	

[a] Dünnschichtverdampfer.



Verbindungen vom Typ (12) können direkt in Lösung weiterverarbeitet werden; bei der Feindestillation größerer Ansätze empfiehlt sich die Verwendung eines Dünnschichtverdampfers, da sich beispielsweise (12a) oberhalb  $140^\circ\text{C}$  zu entalkylieren beginnt [vgl. auch den sich davon ableitenden Heterocyclus (5e)].

## 2.5. Synthese von *N*-(Alkoxy)sulfamidsäurechloriden

Wegen der Empfindlichkeit der N-O-Bindung beispielsweise des *N*-(Triphenylmethyl)-*O*-methylhydroxylamins in saurem Medium<sup>[17]</sup> schien es fraglich, ob sich *N*-(Alkoxy)sulfamidsäurechloride (15) überhaupt herstellen lassen.

Unter speziellen Bedingungen – Umsetzung der Salze (14) mit Phosphorpentachlorid – konnten sie jedoch in 60–70% Ausbeute gewonnen werden (Tabelle 6)<sup>[18]</sup>.

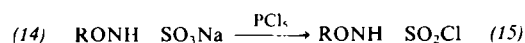


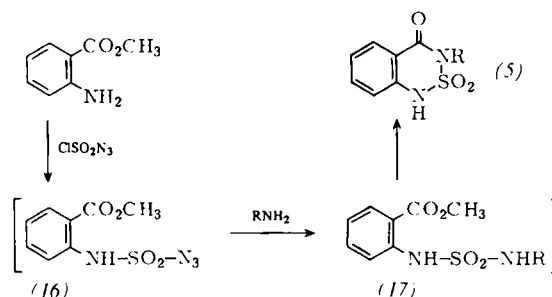
Tabelle 6. *N*-(Alkoxy)sulfamidsäurechloride vom Typ (15).

RONH-SO <sub>2</sub> Cl (15)				
R	Kp [°C/mbar]	$n_D^{25}$	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , TMS intern), $\delta$ -Werte	
(15a) CH <sub>3</sub> -	46–48/ 0.2	1.4527	3.9 (s; CH <sub>3</sub> ), 8.2–8.4 (m; NH) [100 MHz]	
(15b) C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	58–62/ 0.2	1.4495	1.1–1.3 (t; CH <sub>3</sub> ), 3.9–4.3 (m; CH <sub>2</sub> ) [60 MHz]	
(15c) <i>i</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	138–140/ 0.5 [a]	1.4516	1.2–1.3 (d; CH <sub>3</sub> ), 4.3–4.4 (m; CH) [270 MHz]	

[a] Dünnschichtverdampfer.

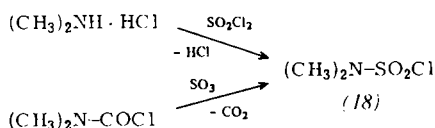
## 2.6. Synthese von Sulfamidsäurepseudohalogeniden zur Umgehung der Synthese empfindlicher Sulfamidsäurechloride

Für die Herstellung speziell substituierter 1*H*-2,1,3-Benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxide (5), deren Sulfamidsäurechloridvorläufer schwierig zugänglich sind, wurde eine Verfahrensweise von *Matier* und *Comer*<sup>[14]</sup> modifiziert. Das intermediäre Sulfamidsäureazid (16) wird dabei nur in Lösung gehandhabt, und das Produkt (17) wird vor der alkalischen Cyclisierung durch Waschen mit verdünnter Säure gereinigt. „Empfindliche“ Substituenten R in diesem Sinn sind z. B. Cyclopropyl, Phenyl und Allyl (siehe Tabelle 13, Abschnitt 3.1).

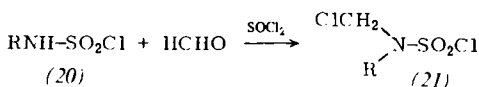
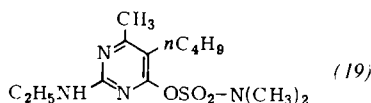


## 2.7. Umwandlung von Monoalkylsulfamidsäurechloriden in neue substituierte Dialkylsulfamidsäurechloride

Im Gegensatz zu Monoalkylsulfamidsäurechloriden wurden entsprechende Dialkyl-Derivate wie (18) schon vor 100 Jahren von *Behrend* durch Erhitzen von Dimethylamin-hydrochlorid mit Sulfonylchlorid gewonnen<sup>[19]</sup>. Diese Herstellungsweise wurde unter Zusatz polarer Lösungsmittel bis heute beibehalten, sieht man von der Sulfonierung von Carbamoylchloriden ab<sup>[20]</sup>.



Die drastischen Reaktionsbedingungen bei der Sulfochlorierung bzw. Sulfonierung verhinderten jedoch die gezielte Einführung von Heteroatomen wie Halogenatomen oder von Alkoxygruppen, so daß bisher nur Handelsprodukte bekannt wurden, die sich von *N,N*-Dialkylsulfamidsäurechloriden ableiten, z. B. Euparen (3)<sup>[2b]</sup> oder das fungizide Bupirimate (19)<sup>[21]</sup>.



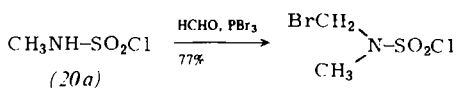
Als Ausgangspunkt für eine aufbauende Alkylierung boten sich hier die *N*-monosubstituierten Sulfamidsäurechloride an. Tatsächlich begann bei Zugabe von Sulfinylchlorid zur Mischung von (20) und Formaldehyd rasch eine Gasentwicklung, und nach kurzem Erhitzen wurden neuartige *N*-Alkyl-*N*-(chloromethyl)sulfamidsäurechloride (21) in hohen Ausbeuten erhalten (Tabelle 7)<sup>[22]</sup>.

Tabelle 7. *N*-Alkyl-*N*-(chloromethyl)sulfamidsäurechloride vom Typ (21).

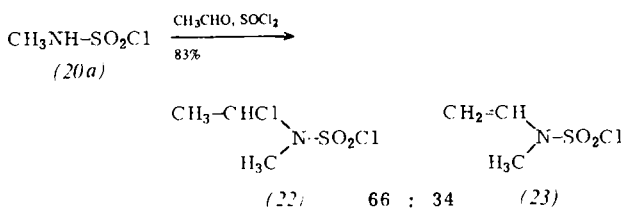
ClCH <sub>2</sub> NR—SO <sub>2</sub> Cl (21)				
R	Kp [°C/mbar]	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , TMS intern, 60 MHz), δ-Werte		
(21a) CH <sub>3</sub>	54–60/0.1	3.12 (s; CH <sub>3</sub> ), 5.3 (s; CH <sub>2</sub> )		
(21b) C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	61–65/0.01	1.24–1.49 (t; CH <sub>3</sub> ), 3.38–3.73 (m; C—CH <sub>2</sub> —N), 5.38 (s; Cl—CH <sub>2</sub> —N)		
(21c) iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	75–83/0.2	1.35–1.45 (d; CH <sub>3</sub> ), 3.95–4.5 (m; CH), 5.26 (s; CH <sub>2</sub> )		
(21d) nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	130/0.01	0.86–0.97 (t; CH <sub>3</sub> ), 1.2–1.85 (m; (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ), 3.42–3.6 (t; C—CH <sub>2</sub> —N), 5.42 (s; Cl—CH <sub>2</sub> —N) [100 MHz]		

Durch Verwendung von Phosphortribromid statt Sulfinylchlorid werden entsprechende *N*-(Brommethyl)verbindungen zugänglich, z. B. das Analogon von (21a) (Kp=84 92°C/0.2 mbar).

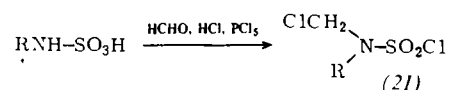
Mit Paraldehyd und Sulfinylchlorid wurde ein Gemisch aus (22) und dessen Dehydrohalogenierungsprodukt (23) er-



halten<sup>[23]</sup>. Durch Begasen der Reaktionsmischung mit Chlorwasserstoff und Einengen unterhalb 50°C konnte die reine (α-Chlorethyl)verbindung (22) gewonnen werden [(22), Kp=73–79°C/0.6 mbar; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS intern, 60 MHz): δ=1.71 1.83 (d; CH<sub>3</sub>—C), 3.03 (s; CH<sub>3</sub>—N), 6.02 6.32 (m; CH)].



Neben den Sulfamidsäurechloriden ließen sich auch die Sulfamidsäuren unter etwas drastischeren Reaktionsbedingungen – vorheriges Begasen mit Chlorwasserstoff und Verwendung von Phosphorpentachlorid – je nach Kettenlänge in 50–70% Ausbeute, in die Produkte (21) umwandeln<sup>[22]</sup>.



Wegen spurenweiser Bildung toxischer α-Halogenether müssen die Ansätze jedoch sorgfältig destilliert und die flüchtigen Fraktionen mit Wasser hydrolysiert werden. Die akute orale Toxizität von (21) an der Ratte<sup>[24]</sup> hat die gleiche Größenordnung wie bei üblichen, ätzenden Säurehalogeniden: (21a), 1000 mg/kg; (21), R=nC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 2210 mg/kg.

Der difunktionelle Charakter der neuen Derivate (21) ermöglichte weitere Folgereaktionen. Überraschend konnte in (21a) mit Natriummethanolat – und noch besser mit überschüssigem Methanol in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Base – das α-Halogenatom ohne Reaktion an der Säurechloridfunktion ausgetauscht werden; in gleicher Weise reagierten auch höhere und ungesättigte Alkohole (siehe Tabelle 8)<sup>[25]</sup>.

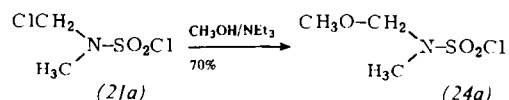
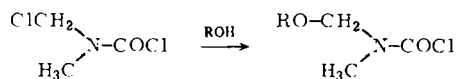


Tabelle 8. *N*-(Alkoxyethyl)-*N*-alkylsulfamidsäurechloride vom Typ (24).

R <sup>1</sup> O—CH <sub>2</sub> N(R <sup>2</sup> )—SO <sub>2</sub> Cl (24)				
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Kp [°C/mbar]	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , TMS intern, 60 MHz), δ-Werte	
(24a) CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	93/11	3.02 (s; N—CH <sub>3</sub> ), 3.37 (s; O—CH <sub>3</sub> ), 4.63 (s; O—CH <sub>2</sub> )	
(24b) CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	102 106/ 0.01	1.23–1.44 (t; C—CH <sub>3</sub> ), 3.34 3.69 (m; C—CH <sub>2</sub> ), 3.39 (s; O—CH <sub>3</sub> ), 4.72 (s; O—CH <sub>2</sub> )	
(24c) CH <sub>3</sub>	Cyclohexyl	102 106/ 0.01	1.1 2.2 (m; Cyclohexyl), 3.35 (s; O—CH <sub>3</sub> ), 4.79 (s; O—CH <sub>2</sub> )	
(24d) CH <sub>2</sub> =CH—	CH <sub>3</sub>	60 63/ 0.01	3.01 (s; CH <sub>3</sub> ), 4.0–4.09 (d; C—CH <sub>2</sub> —O), 4.7 (s; O—CH <sub>2</sub> —N), 5.02 6.1 (m; CH <sub>2</sub> —CH)	

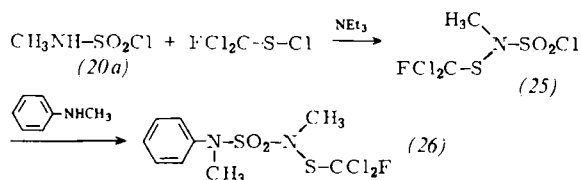
Eine ähnlich selektive Alkoxylierung hatte König bei *N*-(Chlormethyl)-*N*-methylcarbamoylchlorid gefunden; die *N*-(Alkoxyethyl)-*N*-methylcarbamoylchloride entstanden trotz ihrer Aminalstruktur in guten Ausbeuten<sup>[26]</sup>.



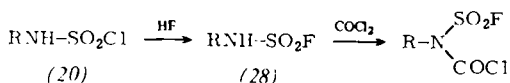
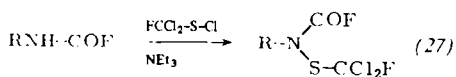
In ihrer Reaktivität ähneln die Sulfamidsäurechloride (24) den Dialkylsulfamidsäurechloriden ohne zusätzliche funktionelle Gruppen; auch zeigten abgeleitete, biologisch aktive Sulfamidsäureester eine alkylierende Wirkung in gleicher Größenordnung<sup>[27]</sup>.

## 2.8. Acylierung von Monoalkylsulfamidsäurechloriden zu neuen mehratomigen Synthesebausteinen

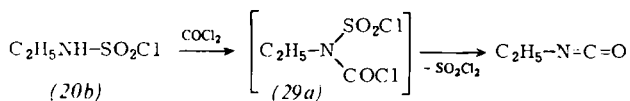
Bereits in den sechziger Jahren hatten Schulze und Weiß fungizide Sulfamide vom Typ (26)<sup>[28]</sup> aus einem *N*-(Alkylsulfenyl)-*N*-methylsulfamidsäurechlorid hergestellt, wobei das Acylderivat (25) in situ aus Sulfamidsäurechlorid und Sulfensäurechlorid erzeugt wurde.



Um ähnliche Zwischenprodukte wie (25) zu isolieren, wurden in Analogie zu den Carbamoylhalogeniden, die nur als Fluoride (27) reagieren<sup>[29]</sup>, zunächst entsprechende *N*-Alkylsulfamidsäurefluoride (28) synthetisiert und anschließend mit einem Acylhalogenid umgesetzt<sup>[30]</sup>. Bartholomew und Kay übertrugen später die Reaktion von (28) mit Phosgen direkt auf zwei Sulfamidsäurechloride (20) [oder (4) oder (8)], benötigten aber zur Isolierung größere Mengen eines speziellen Kieselgur-Filtrierhilfsmittels<sup>[31]</sup>.



Wie wir fanden, sind *N*-Alkyl-*N*-(Chlorcarbonyl)sulfamidsäurechloride (29) sehr empfindlich gegenüber Verunreinigungen, die eine Zersetzung katalysieren; ohne Filtrierhilfsmittel isolierten wir beispielsweise nach der Reaktion von (20b) mit Phosgen statt (29a) Ethylisocyanat. Für die



Synthese im präparativen Maßstab bewährte sich ein zweiphasiger Waschprozeß mit Wasser, gegen das die Produkte (29) überraschend stabil sind, und der es ermöglicht, (29) als dreiatomige difunktionelle Synthesebausteine in guten Ausbeuten zu isolieren (Tabelle 9)<sup>[32]</sup>.

Tabelle 9. *N*-Alkyl-*N*-chlorcarbonylsulfamidsäurechloride vom Typ (29).

$$\text{R-N}(\text{SO}_2\text{Cl})\text{COCl} \quad (29)$$

R	Kp [°C/mbar]	Ausb. [%]	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , TMS intern), δ-Werte
(29a) C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	57/0.12	85	1.46–1.49 (t; CH <sub>3</sub> ), 4.19–4.28 (m; CH <sub>2</sub> ) [270 MHz]
(29b) nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	67–72/ 0.12	78	0.81–1.1 (t; CH <sub>3</sub> ), 1.5–2.1 (m; C–CH <sub>2</sub> ), 3.8–4.08 (t; N–CH <sub>2</sub> ) [60 MHz]
(29c) nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	70–76/ 0.12	68	0.85–1.03 (t; CH <sub>3</sub> ), 1.28–1.81 (m; C–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.45–3.59 (t; N–CH <sub>2</sub> ) [100 MHz]
(29d) Cyclohexyl	100–105/ 0.12	68	IR: ν <sub>C=O</sub> 1755 cm <sup>-1</sup>

In gleicher Weise konnten durch Umsetzung von Sulfamidsäurechloriden (20) [oder (4) oder (8)] mit Chlorameisensäureestern *N*-(Alkoxy-carbonyl)-*N*-alkylsulfamidsäurechloride (30) – als dreiatomige Synthesebausteine abgestufter Reaktivität – in Ausbeuten bis zu 91% erhalten werden (Tabelle 10)<sup>[32]</sup>.

Tabelle 10. *N*-(Methoxycarbonyl)-*N*-alkylsulfamidsäurechloride vom Typ (30).

$$\text{RNH-SO}_2\text{Cl} \xrightarrow{\text{Cl-COOCH}_3} \text{R-N}(\text{SO}_2\text{Cl})\text{COOCH}_3 \quad (20) \quad (30)$$

R	Kp [°C/mbar]	Ausb. [%]	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , TMS intern, 60 MHz), δ-Werte
(30a) CH <sub>3</sub>	49–51/ 0.13	91	3.32 (s; N–CH <sub>3</sub> ), 3.85 (s; O–CH <sub>3</sub> )
(30b) C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50–60/ 0.1	90	1.25–1.49 (t; C–CH <sub>3</sub> ), 3.75–4.15 (m; N–CH <sub>2</sub> ), 3.9 (s; O–CH <sub>3</sub> )
(30c) Cl–CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	84–88/ 0.11	86	3.55–3.8 (t; Cl–CH <sub>2</sub> ), 4.05–4.28 (t; N–CH <sub>2</sub> ), 3.91 (s; O–CH <sub>3</sub> )
(30d) nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	70–72/ 0.13	82	0.96–1.0 (t; CH <sub>3</sub> ), 1.73–1.88 (m; C–CH <sub>2</sub> ), 3.86–3.92 (t; N–CH <sub>2</sub> ), 3.98 (s; O–CH <sub>3</sub> )
(30e) iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	60–64/ 0.12	79	1.47–1.58 (d; C–CH <sub>3</sub> ), 3.9 (s; O–CH <sub>3</sub> ), 4.45–4.92 (m; CH)
(30f) Cyclohexyl	91/0.12	50	1.1–2.05 (m; (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ), 3.82 (s; O–CH <sub>3</sub> ), 4.05–4.4 (m; CH)

Vieratomige difunktionelle Synthesebausteine (31) bzw. (32) können durch Reaktion von (20) [oder (4) oder (8)] mit Oxalylchlorid bzw. Oxalylesterchloriden erhalten werden (Tabelle 11)<sup>[32]</sup>.

Tabelle 11. *N*-(Chloroxalyl)- und *N*-(Ethoxalyl)-*N*-alkylsulfamidsäurechloride vom Typ (31) bzw. (32).

$$\text{(31)} \quad \text{R-N}(\text{SO}_2\text{Cl})\text{CO-COCl} \quad \text{(32)} \quad \text{R-N}(\text{SO}_2\text{Cl})\text{CO-COOC}_2\text{H}_5$$

R	Kp [°C/mbar]	Ausb. [%]	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , TMS intern, 60 MHz), δ-Werte
(31a) CH <sub>3</sub>	60–65/2	58	3.3 (s; CH <sub>3</sub> )
(31b) C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	70–72/ 0.4	42	1.2–1.5 (t; CH <sub>3</sub> ), 3.7–4.1 (m; CH <sub>2</sub> )
(31c) iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	70–72/ 0.4	61	1.5–1.6 (d; CH <sub>3</sub> ), 4.3–4.8 (m; CH)
(31d) nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	75–84/ 0.65	54	0.9–1.1 (t; CH <sub>3</sub> ), 1.2–1.5 (m; CH <sub>2</sub> ), 1.6–1.9 (m; CH <sub>2</sub> ), 3.8–4.1 (m; N–CH <sub>2</sub> ) [220 MHz]
(32a) CH <sub>3</sub>	80–82/ 0.65	61	3.4 (s; N–CH <sub>3</sub> ), 1.3–1.5 (t; C–CH <sub>3</sub> ), 4.2–4.6 (m; CH <sub>2</sub> )
(32b) C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	75–83/ 0.52	70	1.3–1.5 (t; CH <sub>3</sub> ), 3.8–4.1 (m; CH <sub>2</sub> ) [100 MHz]
(32c) iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	78–82/ 0.52	75	1.4–1.6 (d; CH <sub>3</sub> ), 4.4–4.7 (m; CH)

Als fünfatomige Synthesebausteine wurden schließlich durch Reaktion von (20) [oder (4) oder (8)] mit Chlorcarbonylisocyanat oder Chlorcarbonylisocyanidchlorid die neuen Sulfamidsäurechloride (33) bzw. (34) hergestellt (Tabelle 12)<sup>[33]</sup>.

Tabelle 12. *N*-(Isocyanatocarbonyl)- und *N*-(Dichlormethylencarbamoyl)-*N*-alkylsulfamidsäurechloride vom Typ (33) bzw. (34).

$(33) \quad \text{R}-\text{N} \begin{array}{l} \text{SO}_2\text{Cl} \\ \text{CO}-\text{N}=\text{C}=\text{O} \end{array}$		$(34) \quad \text{R}-\text{N} \begin{array}{l} \text{SO}_2\text{Cl} \\ \text{CO}-\text{N}=\text{CCl}_2 \end{array}$	
R	Kp [°C/mbar]	Ausb. [%]	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , TMS intern, 220 MHz), δ-Werte
(33a) CH <sub>3</sub>	55–60/ 0.2	71	3.6 (s; CH <sub>3</sub> )
(33b) C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	68–70/ 0.3	66	1.3–1.5 (t; CH <sub>3</sub> ), 3.8–4.2 (m; CH <sub>2</sub> ) [60 MHz]
(33c) <i>i</i> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	70–72/ 0.3	71	1.5–1.6 (d; CH <sub>3</sub> ), 4.6–5.0 (m; CH) [80 MHz]
(33d) <i>n</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	70–75/ 0.3	67	0.8–0.9 (t; CH <sub>3</sub> ), 1.1–1.2 (m; CH <sub>2</sub> ), 1.4–1.6 (m; CH <sub>2</sub> ), 3.9 (m; N–CH <sub>2</sub> )
(34a) CH <sub>3</sub>	75–82/ 0.2	71	3.51 (s; CH <sub>3</sub> )
(34b) C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	68–75/ 0.2	70	1.3–1.38 (t; CH <sub>3</sub> ), 3.98–4.08 (m; CH <sub>2</sub> )
(34c) <i>i</i> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	66/0.02	70	1.52–1.58 (d; CH <sub>3</sub> ), 4.76–4.92 (m; CH)
(34d) <i>n</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	88–95/ 0.02	67	0.94–1.0 (t; CH <sub>3</sub> ), 1.38–1.5 (m; CH <sub>2</sub> ), 1.75–1.88 (m; CH <sub>2</sub> ), 3.99–4.09 (m; N–CH <sub>2</sub> )

Die acylierten difunktionellen *N*-Alkylsulfamidsäurechloride (29)–(34) sind reizvolle Zwischenprodukte zur Herstellung hauptsächlich fünf- und sechsgliedriger Heterocyclen. Auf ihre Verwendung zur Wirkstoffsynthese wird in Abschnitt 3.8 eingegangen.

### 3. Der Weg vom Zwischenprodukt zu neuen Wirkstoffleitstrukturen

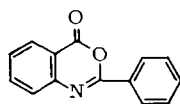
Wurden Anfang der sechziger Jahre in der chemischen Pflanzenschutzforschung der Welt noch ca. 25 Wirkstoffe pro Jahr in den Handel gebracht, so fiel diese Zahl inzwischen auf etwa 15<sup>[34]</sup>. Dies spiegelt jedoch weniger ein Nachlassen intensiver Forschungstätigkeit als vielmehr den erreichten hohen Reifegrad der Technologie wider. Außerordentlich gestiegene Entwicklungskosten – bedingt durch Studien der Toxikologie und des Metabolismus sowie aufwendige, zum Teil verschiedene nationale Zulassungsverfahren – machen angesichts bereits vorhandener Problemlösungen und bei starkem Wettbewerb die Markteinführung eines neuen Wirkstoffes heute zu einer risikoreicheren Entscheidung.

Um so mehr kommt es darauf an – auch aus wirtschaftlichen Gründen – neue Zwischenprodukte breit und systematisch über mehrere Leitstrukturen zu variieren und neue Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu erarbeiten. Als Vorbild für Leitstrukturen dienen auch natürliche Stoffe.

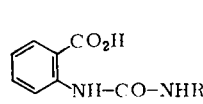
#### 3.1. 3-substituierte 1*H*-2,1,3-Benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxide

Ein Beispiel für die Nutzung neu entwickelter Zwischenprodukte aus der Forschung der BASF sind die bereits län-

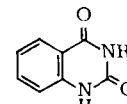
ger bekannten Chinazolindione. Im Zusammenhang mit der Beobachtung, daß von Anthranilsäure abgeleitete 3,1-Benzoxazin-4-one wie (35) Selektivität in Mais und Getreide zeigten<sup>[35]</sup>, hatte man Anthranilsäure zuerst mit der bekannten Harnstoffstruktur kombiniert. Während sich die hierbei erhältlichen offenkettigen Produkte (36) als herbizid nur wenig aktiv erwiesen, gelangte man bei ihrer Cyclisierung zu wirksamen Chinazolin-2,4-dionen (37)<sup>[36]</sup>, die besonders bei weiterer Hydrierung und *N*-Acylierung zu (38), R = *i*C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, Selektivität in Kartoffeln und Mais zeigten<sup>[37]</sup>. Zugleich sind sie strukturell mit den herbiziden Uracilen (39), (40) der Du Pont<sup>[38,39]</sup> verwandt, mit denen sie letztlich auf ein gemeinsames Vorbild in der Natur – Uracil – (41) zurückgehen.



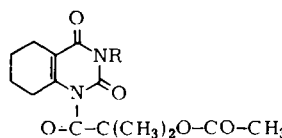
(35), Benthramil



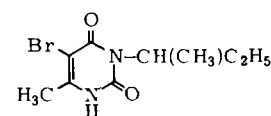
(36), R = Alkyl



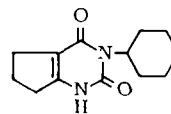
(37)



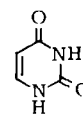
(38), BAS 3490 H



(39), Bromacil

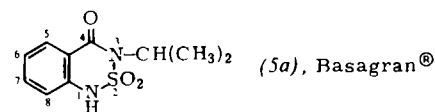


(40), Lenacil



(41), Uracil

Zur Verbreiterung der Selektivität von (37) wurde mit Alkylsulfamidsäurechloriden eine Carbonyl- durch eine Sulfonylgruppe ersetzt. Zeidler und Fischer erhielten auf diese Weise herbizid sehr wirksame 1*H*-2,1,3-Benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxide wie Basagran® (5a)<sup>[40]</sup> (Wirkstoff: Bentazon).



(5a), Basagran®

(5a) wird heute in großem Umfang als selektives Nachlaufherbizid in vielen Kulturen wie Soja, Reis, Mais, Getreide und Erdnüssen erfolgreich angewendet und zeichnet sich durch hohe Kulturpflanzenverträglichkeit und geringe Toxizität aus (LD<sub>50</sub> p.o. Ratte: 2063 mg/kg). Aufgrund seiner günstigen – auch unter Langzeitaspekten gesehenen – Ökotoxikologie zählt es zu den modernen Pflanzenbehandlungsmitteln.

(5a) ist zugleich auch ein Beispiel für den „bioisosteren“ Ersatz einer Carbonyl- durch eine Sulfonylgruppe mit ähnlichen elektronischen Eigenschaften; in beiden Fällen ist das Säureamidproton acid. Nach der Röntgen-Strukturanalyse (Abb. 1)<sup>[41]</sup> befinden sich die beiden Stickstoffatome in der Ebene des Benzolringes; das Schwefelatom ist dagegen so weit herausgespreizt, daß das eine zugehörige Sauerstoffatom in der Ebene des Benzolringes liegt, während die Bindung zum andern fast einen rechten Winkel mit dieser Ebene bildet. Auffällig sind die Längenunterschiede der N–S-Bindungen: Die Länge der Aryl-N–S-Bindung (1.60 Å) liegt zwischen den Werten für eine Einfach- (1.74 Å) und

Bentazon (5a) wirkt über eine Hemmung der Photosynthese, die sich bei der Hill-Reaktion an isolierten Chloroplasten beobachten läßt<sup>[43]</sup> (siehe Abschnitt 3.2). Danach können tolerante Pflanzen die nach der Wirkstoffapplikation beobachtete Verringerung der CO<sub>2</sub>-Assimilation relativ schnell überwinden, während bei den bekämpfbaren Unkräutern die Assimilation irreversibel gehemmt wird.

Parallel zur biologischen Entwicklung mußte die Verfahrensschemie vorangetrieben werden. Um die Schwierigkeiten bei der Wirkstoffbereitstellung zu umgehen, untersuchten wir zunächst bekannte Heterocyclenreaktionen. So wurden u. a. Alkylierungsversuche an dem von *Cohen* et al. beschriebenen 1*H*-2,1,3-Benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxid<sup>[45]</sup> unternommen, die jedoch immer nur zu den 1-Alkyl- anstelle der gewünschten isomeren 3-Alkyl-Derivate führten<sup>[46]</sup>.

Die Wirkstoffe (5a) werden durch Einrühren in Wasser und Ansäuern oder durch alkalische Extraktion und Ansäuern von der Hilfsbase befreit. Die alkalische Cyclisierung läßt sich jedoch auch mit wäßrigem Alkali und raschem Ansäuern zur Vermeidung von Hydrolyse - durchführen.

R—	Fp [°C]
(5a) (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH—	135 136
(5b) C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> —CH(CH <sub>3</sub> )—	112–114
(5c) (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH—	128–132
(5d) (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH—CH(CH <sub>3</sub> )—	118 122
(5e) (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C—	83 (Zers.)
(5f) Cyclopropyl	168 170
(5g) CH <sub>2</sub> =CH—CH <sub>2</sub> —	154–158
(5h) Cl—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —	165 167
(5i) F—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —	162 164
(5j) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	192 195
(5k) CH <sub>3</sub> O—CH <sub>2</sub> —CH(CH <sub>3</sub> )—	95 96
(5l) Cl—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N <sup>+</sup> —CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —	252
(5m) C <sup>⊖</sup> —N <sup>⊕</sup> —CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> —	234 (Zers.)

(5e)

↓ 83 °C

[  
Structure 1: Isoquinolinone derivative with tert-butyl group and sulfonamide group.  
↕  
Structure 2: Zwitterionic intermediate with positive charge on the carbon atom bonded to the tert-butyl group and negative charge on the oxygen atom of the sulfonyl group.  
↔  
Structure 3: Another zwitterionic intermediate with positive charge on the sulfur atom and negative charge on the nitrogen atom.  
+ C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>  
]

→  
  
(5n)  
+ (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>

(5*l*) und (5*m*) leiten sich von (5*h*) durch Umsetzung mit tertiären Basen ab (8 h, 80 °C, in Dioxan); anders als das wachstumsregulierende Cycocel® (2-Chlorethyl(trimethyl)ammoniumchlorid) ist (5*l*) nur schwach wirksam.



Von ihrer herbiziden Wirkung her sind die  $\alpha$ -verzweigten Derivate (Tabelle 13) deutlich vor den unverzweigten Derivaten einzustufen. Beispielsweise zeigen (5b) bis (5d) in Reis-, Mais-, Soja- und Weizenkulturen noch bis 4 kg/ha eine sehr gute Verträglichkeit bei gleicher Wirkung gegen Unkräuter wie die Isopropylverbindung (5a); hinzu kommt noch eine leichte Wirkung gegen Hühnerhirse und einjähriges Rispengras.

### 3.2. Anwendung der Hill-Reaktion zum rationalen Wirkstoffdesign

Trotz hoher Selektivität und Wirkung der im Screening als optimal festgestellten Wirkstoffstruktur ist sich der Chemiker letztlich nicht sicher, ob nicht etwa zusätzliche Substituenten noch zu einer weiteren Verbesserung von Selektivität und Wirkung führen würden. So waren die einfache  $\alpha$ -Verzweigung des Substituenten in Position 3 und das Freilassen der Positionen 1 und 5–8 zunächst – auch aus Gründen der Ökonomie – den Vorbildern (40) und (37) nachempfunden. Eine einfache Überlegung zeigt jedoch, daß selbst bei jeweiliger Monosubstitution durch zehn verschiedene Substituenten im Arenteil sowie an einem bis zu vieratomigen Alkylrest in den Positionen 1 und 3 bereits ca. 1.76 Millionen Verbindungen zu synthetisieren wären.

Um möglichst nur sinnvolle Synthesen durchzuführen, bedient man sich zweckmäßig biologischer Testmodelle, die tiefere Einblicke in das pflanzenphysiologische Geschehen bieten. Ein Beispiel ist die Messung der Hill-Reaktion<sup>[51]</sup>. Hierzu werden Pflanzenblätter – oft nimmt man Senfblätter – mit einem Hochfrequenzdispargiergerät homogenisiert und dann in einer Ultrazentrifuge getrennt. Hill hatte als erster gefunden, daß isolierte Chloroplasten bei Belichtung in Gegenwart von Eisen(III)-Salzen kontinuierlich Sauerstoff entwickeln („Hill-Reaktion“). Dabei wird ein Wassermolekül in einer photochemischen Primärreaktion in Sauerstoff, Protonen und Elektronen gespalten. Anstelle des natürlichen Elektronenacceptors NADP gibt man meist künstliche Acceptoren zu, z. B. Kaliumhexacyanoferrat(III), deren Absorption sich bei der Reduktion gut meßbar ändert. Die quantitative Bestimmung der pro Zeiteinheit gebildeten  $\text{Fe}^{2+}$ -Ionen erfolgt nach Zugabe von Phenanthrolin photometrisch bei 510 nm. Bei Herbiziden, die die Hill-Reaktion hemmen, wird die Hemmung (in %) gegen den Logarithmus der Herbizidkonzentration aufgetragen. Der  $\text{pI}_{50}$ -Wert (negativer Logarithmus der für 50% Hemmung benötigten Konzentration) läßt sich dann leicht aus dem Diagramm entnehmen. In Versuchen mit chemischen Reihen begnügt man sich meist mit einem halbquantitativen Verfahren, indem man die Hemmwirkung zunächst bei einer Herbizidkonzentration von  $10^{-5}$  mol/dm<sup>3</sup> und dann je nach Hemmung zusätzlich noch bei geringeren Konzentrationen ( $10^{-6}$  oder  $10^{-7}$  mol/dm<sup>3</sup>) mißt. Die Bestimmung des absoluten  $\text{pI}_{50}$ -Wertes ist relativ aufwendig, da er auch von der Art der Chloroplastenaufbereitung, ihrer Konzentration und der Membran-Integrität abhängt<sup>[52]</sup>.

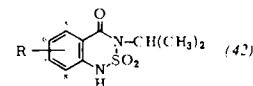
Für den Synthetiker liegt der Wert der  $\text{pI}_{50}$ -Messung darin, daß die eigentliche Herbizidwirkung von weiteren – für die Praxis durchaus entscheidenden – Faktoren wie Stabilität, Metabolismus, Aufnahme und Transport des Wirkstoffes durch die Blätter oder Wurzeln getrennt wird und sich somit Optimierungshinweise ableiten lassen (Beispiele für  $\text{pI}_{50}$ -Werte siehe Tabelle 14).

### 3.3. Im Arenteil substituierte

#### 3-Alkyl-1H-2,1,3-benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxide

Auf den in diesem Beitrag beschriebenen Synthesewegen sowie aus bekannten substituierten 2-Aminobenzoesäureestern stellten wir eine Fülle von 3-Alkyl-1H-2,1,3-benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxiden mit Substituenten im Arenteil her. In Tabelle 14 ist eine Auswahl mit den zugehörigen  $\text{pI}_{50}$ -Werten wiedergegeben.

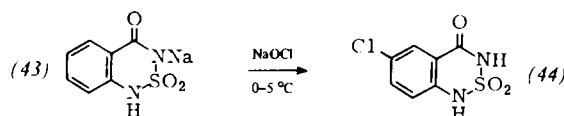
Tabelle 14. Im Arenteil substituierte 3-Alkyl-1H-2,1,3-benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxide vom Typ (42).



	R	Fp [°C]	$\text{pI}_{50}$ [a]
(42a)	5-Cl	175–177	3.38
(42b)	6-Cl	190–194	4.06
(42c)	7-Cl	155–159	4.36
(42d)	8-Cl [53]	84–88	4.92
(42e)	6,8-Cl <sub>2</sub>	158–161	4.92
(42f)	8-CH <sub>3</sub> [54]	125–126	4.17
(42g)	6-NO <sub>2</sub>	205–208	3.91
(42h)	6,8-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	202–205 (Zers.)	
(42i)	8-Br	105–109	
(42j)	6-SCN	170–173	3.93

[a] Siehe Abschnitt 3.2. Hohe  $\text{pI}_{50}$ -Werte deuten auf gute herbizide Eigenschaften.

Einige Derivate können auch direkt durch Halogenierung oder Nitrierung von (5a) unter milden Bedingungen ohne Ringspaltung gewonnen werden, wobei überwiegend zuerst die 6-Position und dann mit überschüssigem Elektrophil die 8-Position angegriffen wird. Beispielsweise reagiert (5a) mit  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  bei 70 °C zu (42b) und (42d) im Verhältnis 4:1. Mit  $\text{HNO}_3$  bei 30 °C bildet (5a) nur das 6-Nitro-Derivat (42g).

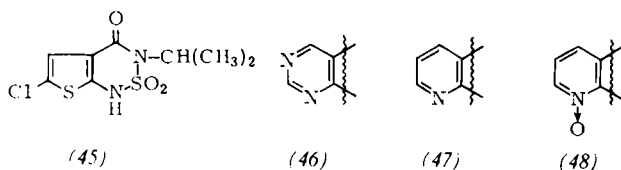


Auch unter sehr schonenden – eigentlich für die Synthese spezieller *N*-substituierter Derivate untersuchten – Reaktionsbedingungen, z. B. der Umsetzung des Natriumsalzes von (5a) mit Chlorthiocyanat bei 15–20 °C zu (42j) oder von (43) mit Natriumhypohalogenid fand, eventuell über eine Umlagerung, ausschließlich Substitution in Position 6 zu (44) statt ( $\text{Fp} = 228\text{--}230$  °C, Zers.).

Wie die Photosynthesehemmwerte ( $\text{pI}_{50}$ ) in Tabelle 14 zeigen, nimmt die herbizide Aktivität von der 5- zur 8-Chlorverbindung zu; eine ähnliche Beziehung wurde auch bei den Methylverbindungen festgestellt. Tatsächlich wirken sowohl (42d) als auch (42f) stark herbizid; (42f) ist darüber hinaus auch in Baumwoll-Kulturen selektiv. Eine zusätzliche 1-Substitution wie z. B. in (53c) macht die Anwendung dieser Verbindungen jedoch für den Biologen aus Gründen der Wirkungssicherheit noch interessanter, so daß dieses Substitutionsmuster weiter entwickelt wurde (siehe Tabelle 16). Es bleibt jedoch festzuhalten, daß durch die Kombination von Synthese und  $\text{pI}_{50}$ -Messung die Zahl der Laborversuche eingeschränkt und zugleich der für die Wirkung erforderliche Molekülbereich eher herausgeschält werden konnte.

Von den vielen hergestellten Derivaten mit Heterocyclus statt Benzolring zeigen nur das Pyridin-Derivat (47)<sup>[55]</sup> und seine Salze starke herbizide Wirkung. Hierbei ist besonders die ausgezeichnete Wirkung gegen Taubnessel und Bingelkraut bei 1 kg/ha im Nachaufverfahren zu nennen. Die Verbindung zeigt eine gute Selektivität in Reis-, Mais- und Gerstekulturen.

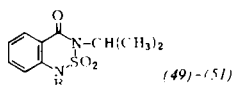
Die *N*-Oxidation von (47) zu (48) geht mit völligem Wirkungsverlust einher.




### 3.4. 1,3- und 1,3,8-substituierte 1*H*-2,1,3-Benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxide

Die 1-ständige freie NH-Gruppe in (5a) läßt aufgrund ihres Säurecharakters eine Reihe von Alkylierungsreaktionen erwarten<sup>[45]</sup>. So gelingt die Alkylierung mit niederen Dialkylsulfaten in wäßrig-alkalischem Medium oder die Umsetzung entsprechender Salze mit Alkylhalogeniden oder Arylsulfonsäureestern unter wasserfreien Bedingungen; in Tabelle 15 ist eine enge Auswahl der Produkte (49) zusammengestellt.

Tabelle 15. 1-Substituierte 3-Isopropyl-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxide vom Typ (49) [56]. (50) und (51).



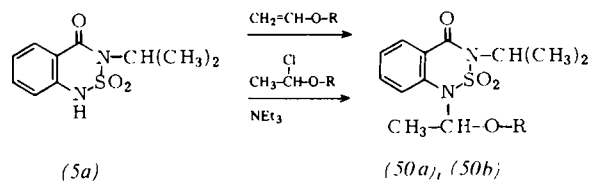
	R	Fp [°C]
(49a)	CH <sub>3</sub>	54-55
(49b)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	56-58
(49c)	CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	108-112
(49d)	CH <sub>2</sub> -CN	119-121
(49e)	CH <sub>2</sub> -SCN	124-126
(49f)	CH <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	83
(50a)	CH(CH <sub>3</sub> ) OCH <sub>3</sub>	[a]
(50b)	CH(CH <sub>3</sub> ) OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	[b]
(50c)	CH(CH <sub>2</sub> Cl) -OCH <sub>3</sub>	109-111
(50d)		116-118
(51a)	CH <sub>2</sub> OH	95 (Zers.)
(51b)	CH <sub>2</sub> Cl	116-122
(51c)	CH <sub>2</sub> O-2,4,6-Cl <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	198-203
(51d)	CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	84-87
(51e)	CH <sub>2</sub> OCHO	99-104
(51f)	CH <sub>2</sub> NH-1-Br-4,6-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	131-137
(51g)	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	[c]

[a]  $n_D^{25} = 1.5240$ . [b]  $n_D^{25} = 1.5235$ . [c]  $n_D^{25} = 1.5420$ .

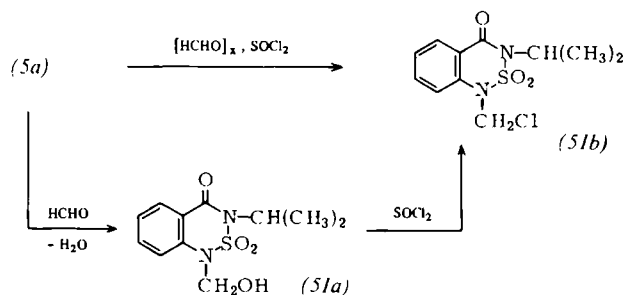
Ebenfalls unter wasserfreien Bedingungen, eventuell in Gegenwart organischer Basen, konnten auch Acylierungen mit vielen organischen und anorganischen Säurehalogeniden sowie Säureanhydriden durchgeführt werden<sup>[57]</sup>. Ähnliche Versuche zur Synthese von Derivaten mit Substituenten im Arenteil sind auch von anderer Seite unternommen worden<sup>[58]</sup>.

Während Amine nicht mit Vinylethern reagieren, setzen sich (5a) und andere 3-Alkyl-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-4-on-

2,2-dioxide (5) in Gegenwart katalytischer Mengen Säure in hohen Ausbeuten zu entsprechenden 1-( $\alpha$ -Alkoxyalkyl)-Derivaten (50) um (Tabelle 15)<sup>[59]</sup>. Durch den acidifizierenden Einfluß der Sulfonylgruppe gewinnt die Anilinfunktion eine den Phenolen vergleichbare Aktivität gegenüber der Addition des Vinylethers. Erwartungsgemäß kann der Vinylether in saurem Medium wieder entfernt werden. Die direkte Addition vermeidet den Umgang mit  $\alpha$ -Halogenethern, die ebenfalls glatt reagieren.

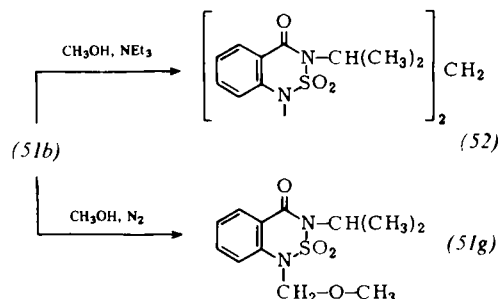


Substituierte 1-(Chlormethyl)-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxide wie (51b) sind über die Reaktion von (5a) mit Paraformaldehyd und Sulfinylchlorid in inerten Lösungsmitteln in praktisch quantitativer Ausbeute zugänglich.



Bei Verwendung wäßrigen Formaldehyds und Entfernen von Wasser läßt sich auch (51a) isolieren und analog mit halogenierenden Agentien zu (51b) umsetzen. Diesem Verfahren ist bei Isolierung von (51b) der Vorzug zu geben, um die Bildung von  $\alpha$ -Halogenethern zu vermeiden.

Generell läßt sich (51b) mit Wasser waschen, günstiger ist allerdings die Reaktion mit Nucleophil und anschließende alkalische Extraktion zur Hydrolyse von Halogenetherspuren. (51b) ist sehr reaktiv und setzt sich mit einer Fülle von Nucleophilen wie Phenolen, Thiolen, Carbonsäuren oder Aminen in Gegenwart einer Base um (Tabelle 15)<sup>[60]</sup>. Unter gleichen Bedingungen konnte mit Alkoholen - oder Alkoholaten - neben Ausgangsmaterial nur das Dimer (52) gewonnen werden (Fp = 182-186 °C).



Erst beim Weglassen der Base und Entfernen von Chlorwasserstoff aus der rückfließenden Reaktionsmischung mit Inertgas ließen sich (51g) und höhere Analoge in hohen Ausbeuten isolieren<sup>[61]</sup>.

Eine weitere Gruppe biologisch interessanter 3-Alkyl-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxide sind die 1-Carbonitrile (53)<sup>[62]</sup>. (53*a*) entsteht durch Umsetzung von (5*a*) mit Bromcyan unter HBr-Abspaltung, (53*b*) bis (53*e*) werden aus entsprechenden Vorläufern vom Typ (42) erhalten (Tabelle 16).

Tabelle 16. 3-Isopropyl-4-oxo-3,4-dihydro-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-1-carbonitril-2,2-dioxide vom Typ (53).

(53)

	R	Fp [°C]		R	Fp [°C]
(53 <i>a</i> )	H	100–101	(53 <i>c</i> )	8-Cl	123–124
(53 <i>b</i> )	8-CH <sub>3</sub>	103–104	(53 <i>d</i> )	8-Br	136–140
			(53 <i>e</i> )	7-Cl	146–147

Die herbizide Wirkung 1-substituierter 3-Alkyl-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxide ist ausgeprägt substituentenabhängig. So sind beispielsweise (49*a*) und (49*b*) (Tabelle 15) deutlich weniger aktiv als die Analoga (49*c*) bis (49*f*) mit größeren Substituenten. Der Vorteil der Verbindungen (49*c*) bis (49*f*) verglichen mit dem Standard (5*a*) liegt in ihrer hohen Kulturpflanzenverträglichkeit (z. B. Kartoffeln, Küchenzwiebeln und Sonnenblumen).

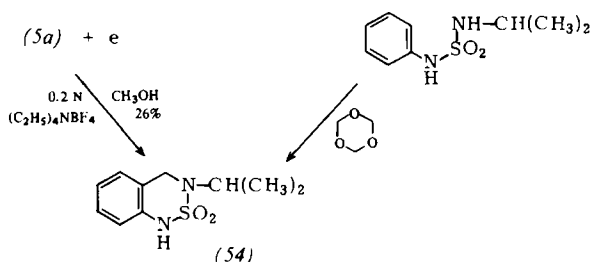
1-Acyl-substituierte Derivate und die Vinyletheraddukte (50) (Tabelle 15) ähneln in Selektivität und Wirkung wieder mehr dem Standard (5*a*). Teilweise haben sie jedoch bessere Wirkung gegen Hederich, Kamille und Gänsefuß.

Bemerkenswert an Derivaten (51) mit substituierten 1-Methylgruppen (Tabelle 15) ist das Auftauchen einer neuen Kulturpflanzenverträglichkeit, z. B. im Falle von (51*b*) oder (51*g*) in Baumwolle unter gewisser Reduzierung des Wirkungsspektrums.

Das gleiche wurde auch an (42*f*)<sup>[54]</sup> und (53*b*) beobachtet, wobei sich (53*b*) noch durch eine stärkere Vogelmiere- und Klettenlabkrautwirkung heraushebt. (53*c*) ist zusätzlich gegen Taubnessel und Bingelkraut gut wirksam.

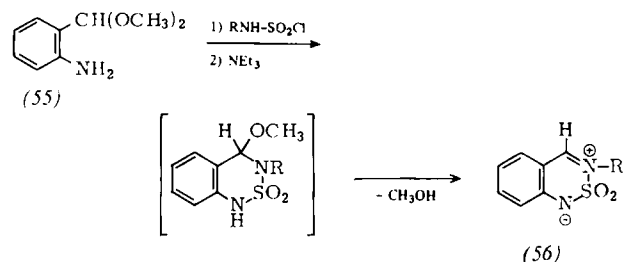
### 3.5. 3-Alkyl-3,4-dihydro-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-2,2-dioxide und verwandte Verbindungen

Die Reduktion der Carbonylgruppe in (5*a*) gelingt auf elektrolytischem Weg; es entsteht 3-Isopropyl-3,4-dihydro-1*H*-2,1,3-benzothiadiazin-2,2-dioxid (54).

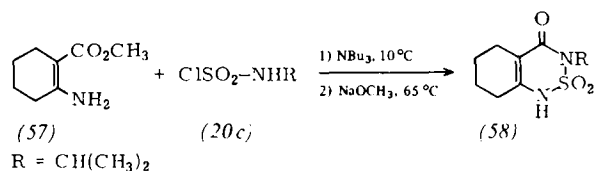


Der gleiche Heterocyclus wurde später auch von Pews<sup>[63]</sup> durch Cyclisierung von *N*-Isopropyl-*N'*-phenylsulfamid mit Trioxan erhalten.

Ebenfalls durch Derivatisierung der Carbonylgruppe abgeleitet sind mesoionische 2,1,3-Benzothiadiazin-2,2-dioxide vom Typ (56), die direkt bei der Umsetzung von 2-Aminobenzaldehydacetalen wie (55) mit Alkylsulfamidsäurechloriden entstehen<sup>[64]</sup>.

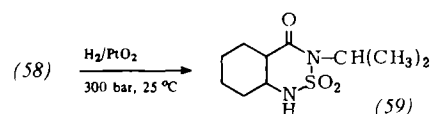


Im Arenteil hydrierte 1*H*-2,1,3-Benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxide sind durch katalytische Hydrierung der benzoanelierten Heterocyclen nur schwer erhältlich. Einen besseren Zugang ermöglichen β-Enaminocarbonsäureester, z. B. Methyl-2-amino-1-cyclohexen-1-carboxylat (57), das im Eintopfverfahren mit *N*-Isopropylsulfamidsäurechlorid (20*c*) und anschließendes Erwärmen mit Natriummethanolat direkt zum 5,6,7,8-Tetrahydro-Derivat (58) umgesetzt wird



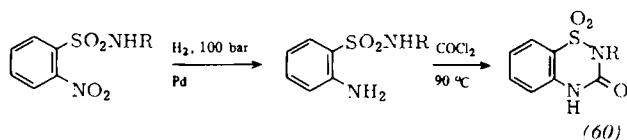
(Fp = 196–198 °C, Zers.). Kloek und Leschinsky hatten für die gleiche Verbindung ein mehrstufiges Verfahren ausgearbeitet<sup>[65]</sup>.

Durch katalytische Reduktion wurde (58) schließlich in (59) umgewandelt, das als *cis:trans*-Gemisch entstand (Fp = 95–110 °C).



Überraschend erwiesen sich alle in diesem Abschnitt beschriebenen hydrierten Analoga trotz ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit dem Handelsprodukt Basagran® (5*a*) oder dem Uracil-Derivat Lenacil (40) als herbizid wenig wirksam.

Abschließend sei noch vermerkt, daß auch die zu (5*a*) invers-isomeren 2-Alkyl-2*H*-1,2,4-thiadiazin-3-on-1,1-dioxide (60), die sich durch Reduktion und Phosgencyclisierung von *o*-Nitrobenzolsulfonamiden ableiten, herbizid schwächer als ihre Vorbilder vom Typ (5) wirken<sup>[66]</sup>.

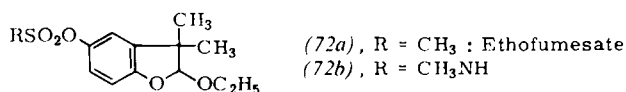


### 3.6. 2*H*-1,2,6-Thiadiazin-3-on-1,1-dioxide

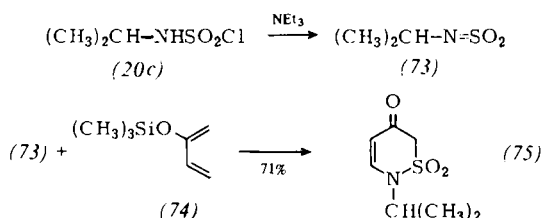
Der Konzeption dieser Verbindungsklasse lag ebenfalls ein Naturstoff zugrunde – das eingangs erwähnte Uracil (41). Durch Umsetzung von (1-Aminoethyliden)malonsäure-De-



nach, daß Herbizid-Rezeptoren in der Pflanze zwischen beiden Typen von Sulfonsäure-Derivaten nicht zu unterscheiden vermögen<sup>[77]</sup>.



Die Fähigkeit der Sulfamidsäurechloride, eine neue Klasse von doppelbindungsreichen Stoffen – die *N*-Sulfonylamine (Sulfene)<sup>[4]</sup> – zu bilden, wurde erst in jüngster Zeit zur Addition an aktivierte Diene genutzt. So addiert sich (73) glatt an (74) unter Bildung von 1,2-Thiazin-5(6*H*)-on-1,1-



dioxiden wie (75)<sup>[78]</sup>, einem neuen sechsgliedrigen heterocyclischen System, für dessen Entstehung ein Zweistufen-Mechanismus vorgeschlagen wurde.

100 Jahre nach der Entdeckung des Dimethylsulfamidsäurechlorids wurde die Chemie der Monoalkylsulfamidsäurechloride im wesentlichen von Laboratorien der Industrie vorangetrieben. Gute technische Zugänglichkeit, Reaktivität und Difunktionalität sollten Anstöße zur breiteren Verwendung dieser präparativ und biologisch vielseitig nutzbaren Synthesebausteine geben.

*Dr. A. Fischer † erwarb sich große Verdienste beim Auffinden der ersten wirksamen 1*H*-2,1,3-Benzothiadiazin-4-on-2,2-dioxide. Bei Dr. B. Würzer und Mitarbeitern bedanken wir uns besonders für die breit gestreute biologische Prüfung, die den Fortgang unserer Arbeiten weiter motivierte. Ferner danken wir an dieser Stelle für gute Zusammenarbeit neben den in den Literaturzitierten genannten Herren noch folgenden Kollegen: Dr. G. Retzlaff für Messung und Interpretation von Photosynthesehemmwerten, Dr. W. Bremser für die spektroskopische Betreuung unserer Arbeiten sowie Dr. H. Pütter für elektrochemische Versuche.*

Eingegangen am 28. Februar,  
ergänzt am 22. Dezember 1980 [A 351]

- [1] R. Wegler: Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel. Springer, Berlin 1970.
- [2] a) Siehe [1], Band 5, S. 126, 127; b) siehe [1], Band 2, S. 95.
- [3] L. Audrieth, A. Vandi, T. Moeller, J. Org. Chem. 26, 1136 (1961).
- [4] G. M. Atkins, E. M. Burgess, J. Am. Chem. Soc. 89, 2502 (1967).
- [5] H. Teufel, DBP 1120456 (1959), Geigy.
- [6] a) G. Weiß, G. Schulze, DBP 1121060 (1960), BASF; b) G. Schulze, G. Weiß, DBP 1242627 (1964), BASF; G. Weiß, G. Schulze, Justus Liebigs Ann. Chem. 729, 40 (1969); vgl. N. C. Hansen, Acta Chem. Scand. 17, 2141 (1963).
- [7] K. Dachlauer, DRP 682391 (1937).
- [8] G. Hamprecht, D. Mangold, K. H. König, DBP 2164197 (1971), BASF.
- [9] G. Hamprecht, D. Mangold, K. H. König, DBP 2164176 (1971), BASF.
- [10] K. H. König, G. Hamprecht, DOS 2514937 (1975), BASF.
- [11] H. Schindlbauer, Monatsh. Chem. 100, 1590 (1969).

- [12] K. H. König, G. Hamprecht, DOS 2513997 (1975), BASF.
- [13] G. Hamprecht, DOS 2301207 (1973), BASF; teilweise vorgetragen auf dem VIIIth Int. Symp. Org. Sulphur Chem., Hamburg, Juli 1976.
- [14] W. L. Matier, W. T. Comer, J. Med. Chem. 15, 538 (1972).
- [15] W. Rohr, G. Hamprecht, DOS 2401819 (1974), BASF.
- [16] R. Graf, DBP 931225 (1952), Hoechst.
- [17] E. B. Ayres, C. R. Hauser, J. Org. Chem. 13, 116 (1948).
- [18] A. Parg, G. Hamprecht, DOS 2827871 (1978), BASF.
- [19] R. Behrend, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 14, 1810 (1881).
- [20] E. Stein, DBP 946710 (1956), Bayer.
- [21] A. M. Cole, A. W. Turner, B. K. Snell, DAS 2265029 (1972), ICI.
- [22] G. Hamprecht, DOS 2553460 (1975), BASF.
- [23] S. Kersten, G. Hamprecht, DOS 2553461 (1975), BASF.
- [24] R. Munk, BASF, unveröffentlichte Versuche.
- [25] G. Hamprecht, DOS 2634485 (1976), BASF.
- [26] K. H. König, DBP 1252655 (1964), BASF.
- [27] G. Hamprecht, IVth Int. Congress Pesticide Chem. (IUPAC), Zürich, Juli 1978.
- [28] G. Schulze, G. Weiß, DBP 1188582 (1965), BASF.
- [29] E. Klauke, E. Kühle, DAS 1297095 (1967), Bayer.
- [30] E. Kühle, E. Klauke, DOS 1943234 (1969), Bayer. Im Falle des Chlordifluoromethylsulfenylchlorids wurde später auch die Acylierung eines Sulfamidsäurechlorids beschrieben: E. Kühle, E. Klauke, DOS 1953356 (1969), Bayer.
- [31] D. Bartholomew, I. T. Kay, J. Chem. Res. 1977, 2801.
- [32] G. Hamprecht, A. Parg, K. H. König, DOS 2828969 (1978), BASF.
- [33] A. Parg, G. Hamprecht, K. H. König, DOS 2911456 (1979), BASF.
- [34] J. R. Corbett, Chem. Ind. (London) 1979, 772.
- [35] M. Seefelder, A. Fischer, DBP 1191171 (1962), BASF.
- [36] G. Scheuerer, A. Zeidler, A. Fischer, DBP 1210242 (1964), BASF.
- [37] A. Zeidler, A. Fischer, G. Scheuerer, Z. Naturforsch. B 24, 740 (1969).
- [38] H. M. Loux, US-Pat. 3235357 (1966), Du Pont.
- [39] E. J. Soboczenski, US-Pat. 3235360 (1966), Du Pont.
- [40] A. Zeidler, A. Fischer, G. Weiß, DBP 1542838 (1966), BASF.
- [41] Durchgeführt von E. Hädicke, BASF.
- [42] E. B. Cain, F. A. Kanda, Z. Kristallogr. 135, 253 (1972).
- [43] G. Retzlaff, A. Fischer, Mitt. Biol. Bundesanst. Land-Forstwirtschaft, Berlin-Dahlem 151, 179 (1973).
- [44] S. Otto, P. Beutel, N. Drescher, R. Huber: Advances in Pesticide Science. Part III. Pergamon Press, Oxford 1979, S. 551.
- [45] E. Cohen, B. Klarberg, J. Am. Chem. Soc. 84, 1994 (1962).
- [46] G. Hamprecht, A. Zeidler, K. H. König, D. Mangold, IIIrd Int. Congress Pesticide Chem. (IUPAC), Helsinki, Juli 1974; Kem.-Kemi 1974, 590.
- [47] D. Mangold, K. H. König, G. Hamprecht, DOS 2357063 (1973), BASF.
- [48] G. Hamprecht, K. H. König, G. Bolz, DBP 2104682 (1971), BASF; G. Hamprecht, K. H. König, G. Bolz, DOS 2105687 (1971), BASF.
- [49] A. Fischer, K. H. König, G. Hamprecht, DOS 2349114 (1973), BASF.
- [50] J. D. Catt, W. L. Matier, J. Org. Chem. 39, 566 (1974).
- [51] A. Trebst, W. Draber: Advances in Pesticide Science. Part II. Pergamon Press, Oxford 1979, S. 223.
- [52] S. Izawa: Photosynthesis I. Springer, Berlin 1977, S. 266.
- [53] L. H. McKendry, W. P. Bland, DOS 2443901 (1974), Dow.
- [54] L. H. McKendry, W. P. Bland, DOS 2444383 (1974), Dow.
- [55] A. Fischer, W. Rohr, G. Hamprecht, DOS 2430353 (1974), BASF.
- [56] G. Hamprecht, G. Stubenrauch, H. Urbach, B. Würzer, DOS 2656290 (1976), BASF.
- [57] A. Zeidler, A. Fischer, G. Hamprecht, P. Schmidt, DOS 2444822 (1974), BASF.
- [58] L. H. McKendry, W. P. Bland, US-Pat. 4051130 (1977), Dow.
- [59] A. Fischer, G. Hamprecht, R. Huber, DOS 2355113 (1973), BASF.
- [60] A. Fischer, G. Hamprecht, DOS 2458343 (1974), BASF.
- [61] G. Hamprecht, U. Schirmer, B. Würzer, G. Retzlaff, DOS 2553209 (1975), BASF.
- [62] G. Stubenrauch, G. Hamprecht, B. Würzer, G. Retzlaff, DOS 2656289 (1976), BASF.
- [63] R. G. Pews, US-Pat. 4189572 (1980), Dow.
- [64] A. Parg, G. Hamprecht, Justus Liebigs Ann. Chem. 1979, 1130.
- [65] J. A. Klock, K. L. Leschinsky, J. Org. Chem. 43, 3824 (1978), geben als Fp 188–192°C an.
- [66] A. Zeidler, BASF, unveröffentlichte Versuche.
- [67] H. Hansen, K. H. König, W. Rohr, Justus Liebigs Ann. Chem. 1979, 950.
- [68] J. Diez, G. Garcia-Munoz, R. Mondronero, M. Stud, J. Heterocycl. Chem. 10, 469 (1973).
- [69] K. Pilgram, R. D. Skiles, J. Heterocycl. Chem. 17, 977 (1980).
- [70] I. T. Kay, DOS 2508832 (1975), ICI.
- [71] G. Hamprecht, R. D. Acker, B. Würzer, DOS 2933889 (1979), BASF.
- [72] D. Bartholomew, I. T. Kay, J. Chem. Res. 1977, 2813.
- [73] R. D. Acker, B. Würzer, BASF, unveröffentlichte Versuche.
- [74] A. Baumann, K. Kiehs, G. Hamprecht, A. Lange, H. Adolphi, Dtsch. Pat.-Anm. P 3003977.1 (1980).
- [75] A. Fischer, W. Rohr, DBP 2219923 (1972), BASF.
- [76] P. S. Gates, J. Gillon, D. T. Siggers, DAS 1926139 (1969), Fisons.
- [77] A. Fischer, W. Rohr, DOS 2324592 (1973), BASF.
- [78] J. A. Klock, K. L. Leschinsky, J. Org. Chem. 44, 305 (1979).