

This article was downloaded by:

On: 30 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

EIN NEUER WEG ZU 2H-1,2,4-BENZOTHIADIAZINDERIVATEN

Günter Kresze^a; Anastassios Hatjiissaak^a

^a Organisch-chemisches Institut der TU München, Garching

To cite this Article Kresze, Günter and Hatjiissaak, Anastassios(1987) 'EIN NEUER WEG ZU 2H-1,2,4-BENZOTHIADIAZINDERIVATEN', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 29: 1, 41 – 47

To link to this Article: DOI: 10.1080/03086648708072839

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648708072839>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

EIN NEUER WEG ZU 2H-1,2,4-BENZOTHIADIAZINDERIVATEN

GÜNTHER KRESZE* und ANASTASSIOS HATJISSAAK

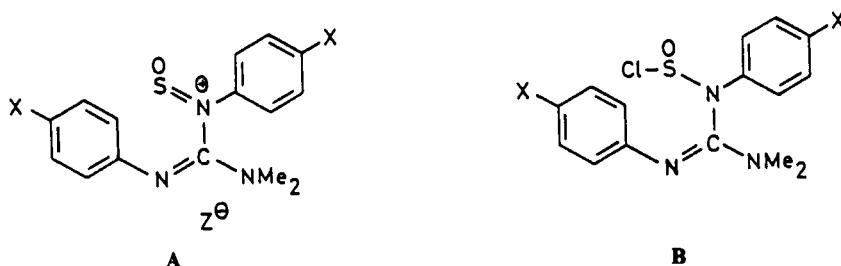
Organisch-chemisches Institut der TU München, Lichtenbergstr. 4, D-8046
Garching

(Received December 16, 1985)

2-Substituted 2H-1,2,4-benzothiadiazine-1-oxides are prepared by reaction of aryl guanidines with SOCl_2 in presence or without Lewis acids. The scope of this reaction and some transformations of the products are investigated.

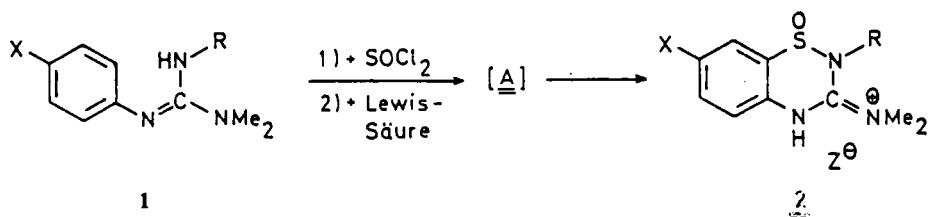
Durch Umsetzung von Arylguanidinen mit SOCl_2 in Gegenwart oder auch ohne Lewis-Säuren lassen sich 2-substituierte 2H-1,2,4-Benzothiadiazin-1-oxide darstellen. Der Anwendungsbereich der Reaktion und einige Umwandlungen der Produkte werden untersucht.

Bei der Umsetzung von Diarylcarbodiimiden mit *N*-Methyl-*N*-sulfinyl-methanaminum-tetrafluoroborat hatten wir 2H-2-Aryl-3-dimethylamino-1,2,4-benzothiadiazin-1-oxide erhalten¹ und als Zwischenprodukte dabei kationische *N*-Sulfinyl-verbindungen **A** angenommen.



SCHEMA 1

Im Prinzip sollten solche Verbindungen auch durch Sulfinylierung von *N*-substituierten *N'*-Arylguanidinen zugänglich sein:



SCHEMA 2

*Author to whom all correspondence should be addressed.

Tatsächlich führt die Reaktion von SOCl_2 mit *N*-substituierten *N'*-Aryl-*N'',N''*-dimethylguanidinen **1** und Triethylamin in Dichlormethan bei -40°C und darauffolgende Zugabe von SbCl_5 zu den Benzothiadiazin-oxiden **2** in 86-95% Ausbeute. Anstelle von SbCl_5 können auch andere Lewis-Säuren eingesetzt werden: bei Verwendung von AlCl_3 sind die Ausbeuten ähnlich, bei SnCl_4 liegen sie niedriger, BF_3 ist unter unseren Bedingungen unwirksam.

Daß bei dieser Umsetzung nicht eine einfache, Friedel-Crafts-analoge elektrophile Substitution eines primär gebildeten *N*-Sulfinylchlorids *B* erfolgt, kann dadurch wahrscheinlich gemacht werden, daß auch ohne Zugabe von $SbCl_5$, die Reaktionsgemische aus den **1** + NEt_3 , mit $SOCl_2$ bei Raumtemperatur langsam die den **2** entsprechenden Chloride liefern—unter diesen Bedingungen dürfte keine elektrophile Substitution mit dem *N*-Sulfinylchlorid als Edukt erfolgen, sondern nur *A* als aktive Spezies für den Ringschluß infrage kommen.

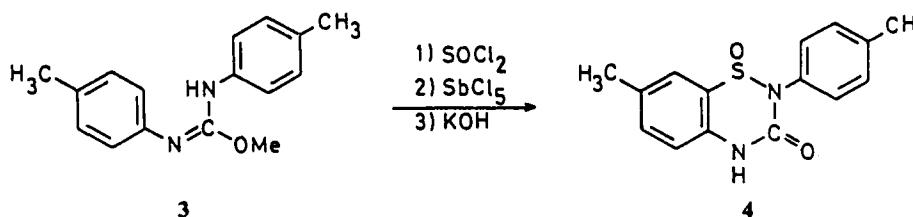
Für die Darstellung der als Edukte benötigten 1 existierten bisher nur zwei Patentvorschriften: aus den Anilinderivaten mit *N,N*-Dimethyl-*N*'-dichlormethylenimmoniumchlorid² bzw. aus Thioharnstoffen mit Carbaminsäurehalogeniden;³ wir haben die Verbindungen in einfacherer Weise aus den entsprechenden Carbodiimiden und Dimethylamin dargestellt.

Auch *N,N,N'*-Trimethyl-*N''*-phenylguanidin reagiert mit $\text{SOCl}_2/\text{SbCl}_5$ zum 2-Derivat; bei der Umsetzung von *N,N'*-Bis 4-methylphenyl-*O*-methylisoharnstoff 3 lässt sich nach dem Alkalischmachen der Reaktionslösung die 3-Oxoverbindung 4 isolieren.

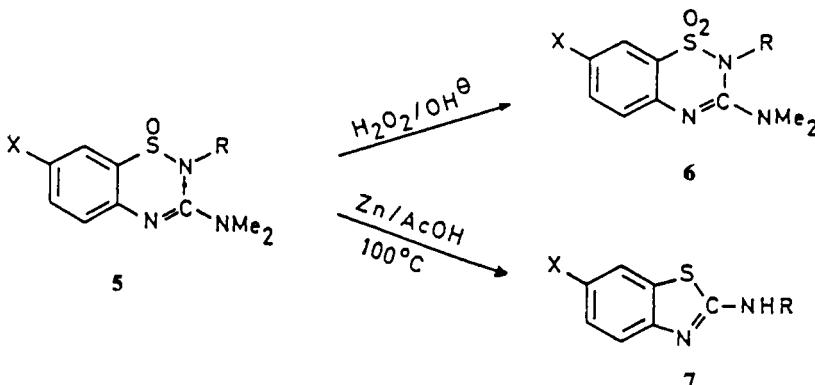
Dagegen konnten aus *N,N'*-Diarylacetamidinen unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen keine 2-Analogen erhalten werden, bei der Hydrolyse der Reaktionsgemische wurden die Ausgangsamidine zurückgewonnen.

Die den **2** entsprechenden freien Basen **5** lassen sich mit H_2O_2 oder KMnO_4 in alkalischer Lösung zu den Benzothiadiazin-1,1-dioxiden **6** oxidieren. Bei der Reduktion der **5** mit Zinkstaub in Eisessig tritt Ringverengung zu den 2-Aminobenzthiazolen **7** ein.

Im Vergleich zu der anfangs genannten Bildung von Thiadiazinoxiden¹ ist bei der hier geschilderten Methode der Anwendungsbereich erweitert: es können als Edukte nicht nur elektronenreiche Carbodiimide (bzw. Diarylguanidine) eingesetzt werden. Die Cyclisierung, als elektrocyclische Reaktion, erinnert an die früher^{4,5} von uns beschriebene Darstellung von Benzothiadiazinen durch Umsetzung von *N*-Arylamidinen mit Bis-4-methylbenzolsulfonylschwefeldiimid, bei der ebenfalls ein intermediäres *S*-Kumulen den Ringschluß eingeht. Eine gewisse Verwandschaft besteht auch zu der Bildung von 1*A*⁴,2,4-Benzothiadiazinen aus *N*-Aryl-



SCHEMA 3



SCHEMA 4

benzamidinen mit Sulfenylchloriden und *N*-Chlorsuccinimid,^{6,7} während die Cyclisierung bei der Reaktion von Allylphenylethern und -anilinen⁸ mit SCl_2 ein elektrophiler Prozeß sein dürfte.

Während *S,S*-Dioxide der Benzothiadiazinreihe wegen ihrer pharmazeutischen Bedeutung sehr eingehend untersucht worden sind, wurden außer auf den oben^{4,5,6b} beschriebenen Wegen die *S*-Monoxide bisher noch nicht dargestellt. Die neue Darstellungsart bietet einen einfachen Zugang zu dieser interessanten Verbindungsgruppe.

EXPERIMENTELLER TEIL

¹H-NMR-Spektren: Jeol PMX-60 und Bruker WP 200, Tetramethylsilan als innerer Standard. -IR-Spektren: Perkin-Elmer 157 oder 257, Lösungen in CHCl_3 oder KBr -Preßlinge. —Massenspektren: CH 5-Gerät. —Die Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden gereinigt; die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Bei den NMR-Daten sind in allen Fällen die Angaben über die Signale der Aromaten weggelassen.

N,N'-Diaryl-N'',N''-dimethylguanidine 1 (allgemeine Vorschrift). In einem Dreihalskolben mit Stickstoffeinleitung, Rückflußkühler (Kühlung durch $\text{EtOH}/\text{Trockeneis}$) und Tropftrichter mit Druckausgleich werden 33 ml (0.5 mol) wasserfreies Dimethylamin vorgelegt, dazu wird bei 0°C unter starkem Rühren eine Lösung von 0.15 mol des betreffenden Carbodiimids in 20 ml Dichlormethan zugetropft. Nach Ende des Zutropfens wird noch 3 h bei 0°C weitergeführt, dann wird das überschüssige Amin abkondensiert und das feste Rohprodukt aus Ethanol/Wasser (10 : 1) umkristallisiert.

TABELLE I

Dargestellte *N,N'*-disubstituierte *N'',N''*-Dimethylguanidine 1

R	X	Ausb. [% d.Th.]	Schmp. [°C]	Elementaranalyse						
				Ber. C	H	N	Gef. C	H	N	
C_6H_5	H	89	129	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3$ (239.3)	75.28	7.16	17.56	74.94	7.38	17.59
$\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3-(4)$	CH_3	94	99	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3$ (267.4)	76.37	7.92	15.71	76.18	8.00	15.71
$\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3-(4)$	OCH_3	92	118	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ (299.4)	68.20	7.07	14.04	68.26	7.35	14.08
$\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}-(4)$	Cl	91	143	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3$ (308.2)	58.46	4.90	13.63	58.18	4.93	13.47
CH_3	H	93	39	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (177.3)	67.76	8.53	23.70	67.76	8.65	23.65

TABELLE II
Dargestellte 2H-3-Dimethylamino-1,2,4-benzothiadiazine-1-oxide **5** und ihre Salze **2**

R	X	Schmp. der 5 [°C]	Schmp. der 2 [°C]	Variante B [h]	Ausb. an 5 [% d.Th.]	Elementaranalyse der 5		
						Reaktions- zeit bei [h]	C	H
C ₆ H ₅	H	151	185(Zers.)		89 ^a	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ OS (285.4)	Ber.	63.14
C ₆ H ₄ CH ₃ -(4)	CH ₃	148	193(Zers.)		88 ^a	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ OS (315.4)	Gef.	63.13
C ₆ H ₄ OCH ₃ -(4)	OCH ₃	135	194(Zers.)		78 ^b	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂ S (345.4)	Ber.	65.15
					95 ^a		Gef.	65.10
					89 ^b		Ber.	6.31
					45 ^c		Gef.	13.53
C ₆ H ₄ Cl-(4)	Cl	159	205(Zers.)	16	87 ^d	C ₁₅ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ OS (354.3)	Ber.	59.11
CH ₃	H	76	235(Zers.)	90	86 ^d		Gef.	5.54
					75 ^a	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ OS (223.3)	Ber.	59.23
					74 ^b		Gef.	12.16
					39 ^c			12.13
					6			
					74 ^d			

^a SbCl₆⁻-Salz. ^b AlCl₄⁻-Salz. ^c SnCl₆⁻-Salz. ^d Hydrochlorid.

Alle **1** weisen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) die Signale für $\text{N}-\text{CH}_3$ im Bereich 2.72–2.88 [ppm] und für NH im Bereich 3.8–5.4 auf, im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum liegen die $\text{N}-\text{CH}_3$ -Signale bei 38.1–38.9. In den IR-Spektren treten die ν (NH) zwischen 3150 und 3400 [cm^{-1}], die ν ($\text{C}=\text{N}$) bei 1610–1615 auf.

Analytische Daten der **1** vgl. Tabelle I.

1,2,4-Benzothiadiaziniumsalze 2 (allgemeine Vorschriften). A: Zu einer Lösung von 0.02 mol des Guanidins **1** und von 2.2 g (0.022 mol) Triethylamin in 100 ml Dichlormethan wird bei -40°C eine Lösung von 1.6 ml (0.022 mol) Thionylchlorid in 10 ml Dichlormethan getropft und danach 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das ausgefallene Triethylammoniumchlorid wird bei 0°C abfiltriert, das klare Filtrat auf -40°C abgekühlt und bei dieser Temp. tropfenweise mit einer Lösung von 2.8 ml (0.022 mol) Antimon(V)chlorid in 10 ml Dichlormethan versetzt. Die Lösung wird 3 h bei Zimmertemp. gerührt und dann der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit 20 ml Dichlormethan gewaschen und im Hochvak. getrocknet.

B: Der erste Reaktionsschritt wird, wie bei A beschrieben, durchgeführt. Nach dem Abfiltrieren des Triethylammoniumchlorids wird das klare Filtrat während der in Tabelle II angegebenen Zeit bei Raumtemp. gerührt, dabei entsteht ein Niederschlag des **2** entsprechenden Hydrochlorids, dieser wird abfiltriert, mit CH_2Cl_2 gewaschen und getrocknet.

Alle **2** sind gekennzeichnet im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3CN) durch die NCH_3 - (3.05–3.28) und die NH -Signale (10.1–10.3), im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum durch die NCH_3 -Signale (40.3–42.0) und im IR-Spektrum durch die ν ($\text{C}=\text{N}$) (1640–1645) und die ν (SO)-Bande (1090–1095).

Analytische Daten der **2** vgl. Tabelle II.

Freie Basen (3-Dimethylamino-1,2,4-benzothiadiazin-1-oxide) 5 (Daten vgl. Tabelle II). 0.01 mol des Salzes **2** wird im System 50 ml. Dichlormethan/50 ml Wasser suspendiert und unter Rühren mit einer 0.1 N Kaliumhydroxidlösung bis zum $\text{pH} \sim 8$ versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässr. Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 getrocknet. Nach Abdestillation des Lösungsmittels wird aus Ethanol/Wasser (10:1) umkristallisiert, Ausbeuten in allen Fällen > 95%.

Bei den **5** treten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) die NCH_3 -Signale bei 2.90–3.02, im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum die entsprechenden Resonanzen bei 38.3–38.7 auf. Die IR-Spektren zeigen Banden bei 1090–1120 (ν (SO)) und 1600–1610 (ν ($\text{C}=\text{C}$)). In den Massenspektren für die Verbindungen mit $\text{R} = \text{Aryl}$ ist das Molekülion zugleich der base peak, als Fragmentionen treten in allen Fällen ($\text{M}-\text{SO}$)⁺ und ($\text{M}-\text{ArNSO}$)⁺ auf.

3,4-Dihydro-7-methyl-3-oxo-2-(4-methylphenyl)-2H-1,2,4-benzothiadiazin-1-oxid 4. Zu einer Lösung von 5.0 g (17 mmol) *N,N'*-Bis(4-methylphenyl)-*O*-methylisoharnstoff (**3**) in 150 ml Dichlormethan wird bei -40°C eine Lösung von 0.7 g (10 mmol) SOCl_2 in 10 ml Dichlormethan zugetropft. Dann wird 2 h bei Raumtemp. gerührt, wieder auf -40°C abgekühlt und unter Rühren eine Lösung von 1.3 ml (10 mmol) Antimon(V)chlorid in 10 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 16 h Rühren bei Raumtemp. wird der ausgefallene Niederschlag (Schmp. 110°C) abfiltriert und, wie bei den **5** angegeben, mit KOH behandelt, Ausb. aus 2 g Niederschlag 0.87 g (31% d.Th., bezogen auf den Isoharnstoff) nach Umkristallisation aus Ethanol, Schmp. 264°C.

TABELLE III

Dargestellte 3-Dimethylamino-2H-1,2,4-benzothiadiazinderivate **6**

R	X	Schmp. [°C]	Ausb. [% d.Th.]					
C_6H_5	H	193	96	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (301.7)	Ber.	59.78	5.02	13.94
					Gef.	59.83	5.13	14.00
$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -(4)	CH_3	168	98	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (329.4)	Ber.	61.98	5.81	12.75
					Gef.	61.99	5.75	12.51
$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ -(4)	OCH_3	171	97	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (361.4)	Ber.	56.50	5.30	11.63
					Gf.	56.60	5.39	11.33
$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ -(4)	Cl	162	93	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (370.3)	Ber.	48.66	3.54	11.35
					Gef.	48.74	3.67	11.38
CH_3	H	142	98	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (239.3)	Ber.	50.19	5.47	17.56
					Gef.	50.22	5.47	17.66

TABELLE IV
Dargestellte 2-Aminobenzothiazole 7

R	X	Ausb. [% d.Th.]	Schmp./Lit.-Schmp. [°C]	δ (NH) im $^1\text{H-NMR}$	Elementaranalyse		
					C	H	N
C_6H_5	H	92	157/158-59 (9)	10.53			
$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ -(4)	CH_3	95	163/162 (10)	10.23			
$\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ -(4)	OCH_3	79	155	10.10	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (286.4)	Ber. Gef.	62.92 62.83
$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ -(4)	Cl	78	223/224 (9)	10.70			4.93 5.03
CH_3	H	75	141/138 (10)	8.60			9.78 9.81

¹H-NMR (CDCl₃): 2.38 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 6.8–7.6 (m, 7 H), 9.67 (s, 1 H). IR(KBr): 3200 cm⁻¹ ν (NH), 1690 ν (C=O), 1115 ν (SO). MS: m/e = 286 (78%, M⁺), 270 (13, M—O), 238 (11, M—SO), 153 (100, M—C₇H₇NCO), 133 (22, M—C₇H₇NSO).

3-Dimethylamino-2H-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxide 6 (allgemeine Vorschrift). Zu einer Lösung von 3.0 mmol 5 und 0.5 g (9 mmol) KOH in 10 ml Methanol und 5 ml Wasser wird unter Rühren bei Raumtemp. so lange 35proz. wäbr. H₂O₂ zugetropft, bis nach DC-Analyse alles 5 oxidiert ist (Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1). Die Suspension wird dreimal mit jeweils 50 ml Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt, mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillation des Lösungsmittels wird aus Ethanol/Wasser (10:1) umkristallisiert.

Alle 6 zeigen die NCH₃-Signale im ¹H-NMR-Spektrum zwischen 3.00 und 3.15, im ¹³C-Spektrum zwischen 38.18 und 38.27. Im IR-Spektrum treten die ν (C=N)-Banden bei 1610–1615 und die ν (SO₂)-Banden bei 1360–1365 und 1170–1185 auf.

Analytische Daten der 6 vgl. Tabelle III.

2-Aminobenzothiazole 7 (allgemeine Vorschrift). 6.0 mmol 5 werden in 20 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 2.0 g Zinkstaub 30–45 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird abfiltriert und der Rückstand mit 5 ml Essigsäure gewaschen. Bei Verdünnen der Essigsäure-Lösungen mit 40 ml Wasser fällt das Produkt aus; es wird abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und aus Ethanol/Wasser (10:1) umkristallisiert.

Daten der 7 vgl. Tabelle IV.

Der deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATUR

1. G. Kresze, A. Schwöbel, A. Hatjüssaak, K. Ackermann und T. Minami, *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 904.
2. R. Moll, M. Pallas, D. Schönenfelder, K.-F. Weidner und M. Wind, D.P.(DDR) 143 553 vom 03.09.80.
3. BASF AG (Erf. W. Kantlehner und H. Hagen), D.O.S. 2716477 vom 28.10.78.
4. G. Kresze, Ch. Seyfried und A. Trede, *J. Liebigs Ann. Chem.*, **715**, 223 (1968).
5. a) N. Finch, S. Ricca Jr., L. H. Werner und R. Rodebaugh, *J. Org. Chem.*, **45**, 3416 (1980); b) D. D. Ross und D. Lednicer, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 975 (1982).
6. a) L. N. Markovskii, E. A. Darmokhval und E. S. Levchenko, *Zh. Org. Khim.*, **9**, 2038 (1973); b) E. S. Levchenko, G. S. Borovikova, E. I. Borovik und V. N. Kalinin, *Zh. Org. Khim.*, **20**, 196 (1984).
7. T. L. Gilchrist, C. W. Rees und D. Vaughan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1983**, 49.
8. M. Mühlstädt, K. Hollmann und R. Widera, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3203 (1984).
9. M. V. Kouber, *Indian J. Chem.*, **11**, 321 (1973); *C.A.*, **79**: 42423.
10. T. Papenfuchs, *Angew. Chem.*, **94** 544 (1982).