

Notizen

Thiazine und Thiabenzol-1-oxide durch Umsetzung von *S,S*-Dimethylsulfoximin bzw. Dimethyloxosulfoniummethanid mit 1,3-BiselektrophilenWalter Ried* und Monica Saynovits¹⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt (Main),
Laboratorium Niederrad, Theodor-Stern-Kai 7
D-6000 Frankfurt am Main 70

Eingegangen am 17. November 1987

Thiazines and Thiabenzene 1-Oxides by Conversion of *S,S*-Dimethylsulfoximine and Dimethyloxosulfoniummethanide, respectively, with 1,3-Bis-Electrophiles

The conversion of the ethoxyalkylidenemalononitriles **3a–c** and the analogous ketene mercaptal **3d** with the ylide **1** and its aza analogon **2** yields the thiazines **8a, b, d** and the thiopyranes **5a** and **6a, b**. The *N*-acyl-chloroformamidines **10a–c** react with the nucleophiles **1** and **2** to give the novel sulfur ylides **11a, b** or carbamidines **12a–c**, respectively.

Dimethyloxosulfoniummethanid (**1**) und *S,S*-Dimethylsulfoximin (**2**) werden aufgrund ihrer strukturellen Voraussetzungen für nucleophile Reaktionen an Cyan- und Carbonylverbindungen sowie an Systemen mit aktivierten C=C-Doppelbindungen eingesetzt^{2–7)}.

Die daraus resultierenden offenkettigen, saure α -Methylprotonen enthaltenden Verbindungen sollten sich, weisen sie ein weiteres elektrophiles Zentrum auf, unter geeigneten basischen Bedingungen cyclisieren lassen.

So gelang es Tamura⁸⁾, durch Umsetzung von **1** oder **2** mit 1,1-Diacyl-2-alkoxyethylenen neue Heterocyclen aus der Klasse der Thiabenzol-1-oxide und ihrer Aza-Analoga zu synthetisieren.

In dieser Arbeit werden die Reaktionen der beiden Nucleophile **1** und **2** mit Biselektrophilen, den Ethoxyalkylidenmalononitrilen **3a–c** bzw. dem analogen Ketenmercaptopal **3d** sowie den Chlorformamidin-Derivaten **10a–c** untersucht.

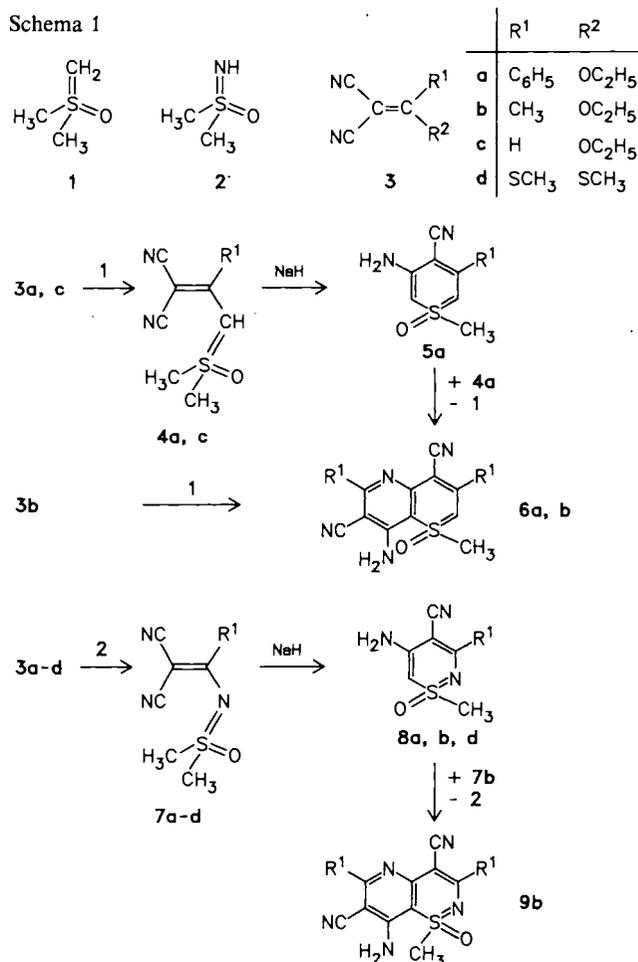
Ethoxyalkylidenmalononitrile

Die Reaktion der Edukte **3a–c**¹²⁾ mit *S,S*-Dimethylsulfoximin (**2**)¹¹⁾ in der Schmelze führte in allen Fällen zunächst zu den offenkettigen Substitutionsprodukten **7a–c** (s. Schema 1). Ein entsprechendes Reaktionsprodukt ließ sich bei der Umsetzung des Ketenmercaptopals **3d**¹³⁾ mit **2** in siedendem THF isolieren. Tamura et al.⁹⁾ diskutieren für die analoge Reaktion von **2** mit Tetracyanethylen einen Additions-Eliminierungsmechanismus.

Die Acidität der α -Methylprotonen der offenkettigen Verbindungen **7a, b** und **7d** genügte, um diese im basischen Medium zu den entsprechenden Thiabenzinen zu cyclisieren. Bei Einsatz von **7b** ließ sich neben dem Monocyclus **8b** auch der Pyrido-thiazin-Bicyclus **9b**, der offensichtlich aus **8b** unter Anlagerung eines weiteren Moleküls **7b** und Eliminierung von Dimethylsulfoximin (**2**) entstanden war⁴⁾, isolieren. Versuche, das Substitutionsprodukt **7c** unter verschiedenen basischen Bedingungen zu cyclisieren, verliefen ergebnislos.

Die Umsetzungen des in situ dargestellten Dimethyloxosulfoniummethanids (**1**) mit den Ethoxyalkylidenmalononitrilen **3a–c** in DMSO führten zu ähnlichen Ergebnissen (s. Schema 1). Bei der Reaktion von **3b** mit dem Ylid **1** ließ sich jedoch direkt der Thiopyrano-pyridin-Bicyclus **6b** isolieren, dessen Bildung analog zu Verbindung **9b** unter intermediärer Entstehung des offenkettigen Systems **4b**, anschließender Cyclisierung und Anlagerung eines weiteren Moleküls **4b** sowie Eliminierung von **1** verstanden werden kann.

Schema 1

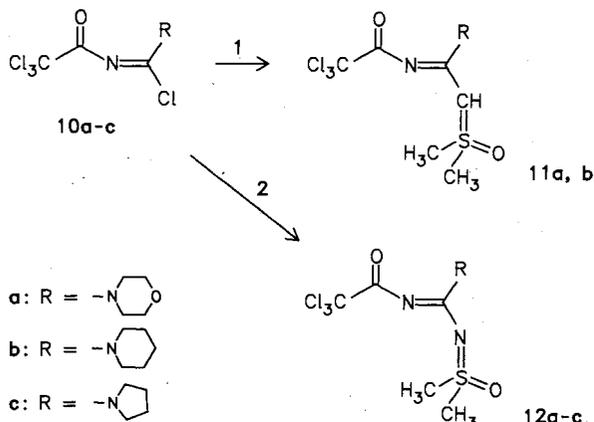


N-Acyl-chlorformamide

Die N-Acyl-chlorformamide **10a–c**¹⁰ ließen sich ebenfalls durch Umsetzung mit den Nucleophilen **1** und **2** in die Substitutionsprodukte **11** und **12** überführen. Die Ausbeuten und Reaktionszeiten konnten teilweise durch Schmelzreaktionen optimiert werden (s. exp. Teil).

Die Cyclisierungsversuche dieser Substitutionsprodukte mit Natriumethanolat oder Natriumhydrid schlugen fehl.

Schema 2



Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung unserer Arbeiten und der *Hoechst AG* sowie der *Degussa* für Chemikalienspenden.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Kupferblock. – IR-Spektren (KBr): Perkin-Elmer 177. – ¹H-NMR-Spektren (DMSO, TMS interner Standard): Varian EM 360. – Elementaranalysen: Carlo Erba 1104.

Darstellung der Schwefel-Ylide 4a, c und des Thiopyrano-pyridin-Bicyclus 6b: 10 mmol der Ethoxymalononitrile **3a–c** werden unter Argon zu 10 mmol einer in situ dargestellten Ylidlösung zugetropft. Es wird 12 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das Produkt mit Wasser ausgefällt. Die Verbindungen **4a, c** werden aus Ethanol umkristallisiert, **6b** aus Acetonitril. Daten siehe Tab. 1.

4a: IR (KBr): 3065 cm⁻¹, 3040 (=CH), 2910 (CH), 2200 (C≡N).

4c: IR (KBr): 3040 cm⁻¹, 3010 (=CH), 2920 (CH), 2200 (C≡N). – ¹H-NMR (DMSO): δ = 3.65 (s; 6H), 5.62 (d; 1H), 7.62 (d; 1H).

6b: IR (KBr): 3400 cm⁻¹, 3340, 3250 (NH₂), 3050 (=CH), 2995, 2900 (CH), 2210 (C≡N).

Darstellung des Thiabenzols 5a und des Bicyclus 6a: 3.0 mmol **4a** werden zu einer Suspension aus 300 mg mit Petrolether gewaschenem und anschließend getrocknetem Natriumhydrid in 30 ml DMSO unter Rühren (Argon) gegeben. Nach 12 h bei Raumtemp. wird die Lösung 5 min mit 10 ml Ethanol gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das Produktgemisch mit Wasser zur Kristallisation gebracht. Mit Ethanol wird nun Verbindung **5a** in der Siedehitze gelöst und die darin unlösliche Verbindung **6a** abfiltriert. Der Monocyclus **5a** fällt schließlich in der Kälte analysenrein aus, während man **6a** aus Acetonitril umkristallisiert. Daten siehe Tab. 1.

5a: IR (KBr): 3420 cm⁻¹, 3320, 3220 (NH₂), 3060 (=CH), 2980, 2900 (CH), 2200 (C≡N). – ¹H-NMR (DMSO): δ = 3.75 (s; 3H), 5.25 (d; 1H), 5.7 (d; 1H), 6.1 (s; 1H), 7.45 (m; 5H), 7.85 (s; 2H).

6a: IR (KBr): 3400 cm⁻¹, 3340, 3240 (NH₂), 3050 (=CH), 2995, 2900 (CH), 2200 (C≡N). – ¹H-NMR (DMSO): δ = 4.2 (s; 3H), 6.07 (s; 1H), 7.77 (m; 10H), 7.85 (s; 2H).

Synthese der Sulfanylidamino-Verbindungen 7a–d: 10 mmol S,S-Dimethylsulfoximin (**2**) und 10 mmol der Malononitrilverbindungen **3a–c** werden innig miteinander verrieben und unter den in Tab. 1 angegebenen Bedingungen zur Schmelze erhitzt. Die Produkte werden aus Ethanol umkristallisiert. **7d** wird durch Erhitzen unter Rückfluß von 10 mmol **3d** und 10 mmol **2** in 40 ml THF dargestellt. Nach 48 h Reaktionszeit und Umkristallisation aus Ethanol wird das Produkt analysenrein isoliert. Daten siehe Tab. 1.

7a: IR (KBr): 3040 cm⁻¹, 3025 (=CH), 3000, 2920 (CH), 2220 (C≡N). – ¹H-NMR (DMSO): δ = 3.4 (s; 6H), 7.7 (s; 5H).

7b: IR (KBr): 2995 cm⁻¹, 2920 (CH), 2210 (C≡N). – ¹H-NMR (DMSO): δ = 3.5 (s; 6H), 2.4 (s; 3H).

7c: IR (KBr): 3010 cm⁻¹ (=CH), 2930, 2960 (CH), 2220 (C≡N). – ¹H-NMR (DMSO): δ = 3.65 (s; 6H), 8.45 (s; 1H).

7d: IR (KBr): 2995 cm⁻¹, 2900 (CH), 2200 (C≡N).

Darstellung der Thiazine 8a, b, d und des Pyridothiazins 9b: Die Lösung von 500 mg Natriumethanolat in 20 ml Ethanol wird bei 40°C unter Rühren zu einer Lösung aus 1.0 mmol der Verbindungen **7a, b, d** in 30 ml absol. Ethanol getropft. Nach 2 h wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Wasser zum Kristallisieren gebracht. Die Produkte werden aus Ethanol/Cyclohexan umkristallisiert. **9b** entsteht neben **8b** in geringer Ausbeute und kann wegen seiner Unlöslichkeit in Ethanol leicht isoliert werden. Die Reinigung von **9b** erfolgt mit Acetonitril. Daten s. Tab. 1.

8a: IR (KBr): 3420 cm⁻¹, 3330, 3230 (NH₂), 3070, 3020 (=CH), 2990, 2910 (CH), 2200 (CN).

8b: IR (KBr): 3450 cm⁻¹, 3400 (NH₂), 3045, 3010 (=CH), 2980, 2900 (CH), 2200 (C≡N).

8d: IR (KBr): 3450 cm⁻¹, 3400, 3240 (NH₂), 3020 (=CH), 2980, 2920 (CH), 2200 (C≡N).

9b: IR (KBr): 3420 cm⁻¹, 3325, 3240 (NH₂), 2980, 2900 (CH), 2210 (C≡N).

Darstellung der Schwefel-Ylide 11a, b: Einer Lösung aus 10 mmol in situ dargestelltem **1** werden unter Argon 5.0 mmol Chlorformamidin **10a, b** zugesetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. wird das DMSO im Hochvak. abdestilliert und der Rückstand mit Wasser ausgefällt. Die Produkte werden aus Ethanol umkristallisiert. Daten s. Tab. 1.

11a: IR (KBr): 3040 cm⁻¹ (=CH), 2995, 2950, 2900 (CH), 1660 (C=O).

11b: IR (KBr): 3080 cm⁻¹ (=CH), 2995, 2910, 2900 (CH), 1640 (C=O).

Vorschrift zur Darstellung der Carbamide 12a–c: 1.0 mmol Chlorformamidin **10a–c** und 2.0 mmol S,S-Dimethylsulfoximin **2** werden innig miteinander verrieben und im Schmelzofen bei 100°C (**10a**: 15 min), 90°C (**10b**: 15 min) bzw. 75°C (**10c**: 5 min) zur Reaktion gebracht. Die Schmelze wird nach der oben angegebenen Reaktionszeit in 15 ml absol. THF aufgenommen und mit 2 ml Triethylamin 5 min gerührt, wobei das Hydrochlorid ausfällt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit Wasser ausgefällt. Die Produkte werden aus Ethanol umkristallisiert. Daten s. Tab. 1.

12a: IR (KBr): 3010 cm⁻¹ (=CH), 3000, 2960, 2830 (CH), 1640 (C=O).

Tab. 1. Experimentelle Daten (RT = Raumtemperatur)

Nr.	Name	Reaktions- bed. Temp. [°C] (Zeit)	Schmp. [°C] (% Ausb.) umkrist. aus	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
					C	H	N
4a	[2-(Dimethyloxo- λ^6 -sulfanyliden)-1-phenylethyliden]malononitril	RT (12 h)	192 (78) EtOH	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ OS (244.3)	Ber. 63.91 Gef. 63.78	4.95 5.08	11.48 11.47
4c	[2-(Dimethyloxo- λ^6 -sulfanyliden)ethyliden]malononitril	RT (12 h)	168 (67) EtOH	C ₇ H ₈ N ₂ OS (168.2)	Ber. 49.99 Gef. 49.68	4.79 4.80	16.66 16.56
5a	5-Amino-1-methyl-3-phenyl- λ^4 -thiopyran-4-carbonitril-1-oxid	RT (12 h)	228 (73) EtOH	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O (244.3)	Ber. 63.91 Gef. 63.88	4.95 5.00	11.49 11.18
6a	8-Amino-1-methyl-3,6-diphenyl- λ^4 -thiopyrano[3,2- <i>b</i>]pyridin-4,7-dicarbonitril-1-oxid	RT (12 h)	> 270 (Zers.) (20) CH ₃ CN	C ₂₃ H ₁₆ N ₄ O (396.5)	Ber. 69.69 Gef. 69.70	4.07 4.36	14.13 13.96
6b	8-Amino-1,3,6-trimethyl- λ^4 -thiopyrano[3,2- <i>b</i>]pyridin-4,7-dicarbonitril-1-oxid	RT (12 h)	270 (Zers.) (23) CH ₃ CN	C ₁₃ H ₁₁ N ₄ O (271.3)	Ber. 57.33 Gef. 57.33	4.47 4.44	20.31 20.56
7a	{ α -[(Dimethyloxo- λ^6 -sulfanyliden)amino]benzyliden}malononitril	90 (2 h)	185 (90) EtOH	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O (245.3)	Ber. 58.75 Gef. 58.75	4.61 4.51	17.08 17.51
7b	{1-[(Dimethyloxo- λ^6 -sulfanyliden)amino]ethylen}malononitril	60 (15 min)	170 (88) EtOH	C ₇ H ₉ N ₃ O (183.2)	Ber. 45.87 Gef. 45.89	4.96 4.47	22.93 22.68
7c	{[(Dimethyloxo- λ^6 -sulfanyliden)amino]metylen}malononitril	80 (2 h)	190 (85) EtOH	C ₆ H ₉ N ₃ O (169.1)	Ber. 42.60 Gef. 42.62	4.18 4.12	24.84 24.59
7d	{[(Dimethyloxo- λ^6 -sulfanyliden)amino]-(methylthio)metylen}malononitril	60 (48 h)	145 (78) EtOH	C ₇ H ₉ N ₃ O ₂ (215.2)	Ber. 39.05 Gef. 39.48	4.22 3.97	19.52 19.31
8a	5-Amino-1-methyl-3-phenyl-1 λ^4 ,2-thiazin-4-carbonitril-1-oxid	RT (12 h)	195 (52) EtOH	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O (245.3)	Ber. 58.75 Gef. 58.87	4.61 4.39	17.08 16.91
8b	5-Amino-1,3-dimethyl-1 λ^4 ,2-thiazin-4-carbonitril-1-oxid	40 (0.5 h)	178 (42) EtOH	C ₇ H ₉ N ₃ O (183.2)	Ber. 45.59 Gef. 45.88	5.25 4.95	22.60 22.93
8d	5-Amino-1-methyl-3-(methylthio)-1 λ^4 ,2-thiazin-4-carbonitril-1-oxid	40 (2 h)	172 (12) EtOH	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₂ (213.2)	Ber. 45.05 Gef. 45.21	5.19 5.31	19.70 19.45
9b	8-Amino-1,3,6-trimethylpyrido[2,3- <i>e</i>]- λ^4 -thiazin-4,7-dicarbonitril-1-oxid	40 (0.5 h)	> 270 (Zers.) (10) CH ₃ CN	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O (273.2)	Ber. 52.74 Gef. 52.55	4.05 4.13	25.63 25.42
11a	2,2,2-Trichlor- <i>N</i> -[2-(dimethyloxo- λ^6 -sulfanyliden)-1-morpholinoethyliden]acetamid	RT (24 h)	145 (Zers.) (50) CH ₃ CN	C ₁₀ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O ₃ S (340.6)	Ber. 34.35 Gef. 34.09	4.32 4.32	8.01 8.01
11b	2,2,2-Trichlor- <i>N</i> -[2-(dimethyloxo- λ^6 -sulfanyliden)-1-piperidinoethyliden]acetamid	RT (24 h)	138 (30) CH ₃ CN	C ₁₁ H ₁₇ Cl ₃ N ₂ O ₂ S (347.8)	Ber. 37.98 Gef. 37.57	4.99 4.71	8.05 7.83
12a	2,2,2-Trichlor- <i>N</i> -{[(dimethyloxo- λ^6 -sulfanyliden)amino]morpholinometylen}-acetamid	100 (15 min)	168 (90) EtOH	C ₉ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O ₃ S (349.5)	Ber. 30.92 Gef. 31.04	3.99 4.03	12.09 12.02
12b	2,2,2-Trichlor- <i>N</i> -{[(dimethyloxo- λ^6 -sulfanyliden)amino]piperidinometylen}-acetamid	90 (15 min)	167 (88) EtOH	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₂ S (348.6)	Ber. 34.41 Gef. 34.44	4.62 4.68	12.05 12.16
12c	2,2,2-Trichlor- <i>N</i> -{[(dimethyloxo- λ^6 -sulfanyliden)amino]pyrrolidinometylen}-acetamid	75 (5 min)	140 (85) EtOH	C ₉ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O ₂ S (334.6)	Ber. 32.30 Gef. 32.41	4.21 4.39	12.56 12.47

12b: IR (KBr): 3020 cm⁻¹ (=CH), 3000, 2940, 2840 (CH), 1640 (C=O).

12c: IR (KBr): 3030 cm⁻¹ (=CH), 3000, 2960, 2880 (CH), 1640 (C=O).

CAS-Registry-Nummern

1: 70775-39-2 / 2: 1520-31-6 / 3a: 60776-91-2 / 3b: 5417-82-3 / 3c: 123-06-8 / 3d: 5147-80-8 / 4a: 112623-00-4 / 4c: 112623-01-5 / 5a: 112623-02-6 / 6a: 112623-18-4 / 6b: 112623-03-7 / 7a: 112623-04-8 / 7b: 112623-05-9 / 7c: 60804-03-7 / 7d: 112623-06-0 / 8a: 112623-07-1 / 8b: 112623-08-2 / 8d: 112623-09-3 / 9b: 112623-10-6 / 10a: 30447-83-7 / 10b: 112623-16-2 / 10c: 112623-17-3 / 11a: 112623-11-7 / 11b: 112623-12-8 / 12a: 112623-13-9 / 12b: 112623-14-0 / 12c: 112623-15-1

¹⁾ M. Saynovits, *Diplomarbeit*, Univ. Frankfurt a. M., 1987.

²⁾ A. C. Barnes, P. D. Kennewell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 776.

³⁾ C. R. Johnson, E. R. Janiga, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 3771.

⁴⁾ C. R. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **6** (1973) 341.

⁵⁾ E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **84** (1962) 867.

⁶⁾ H. König, H. Metzger, *Chem. Ber.* **98** (1965) 3733 und 3712.

⁷⁾ D. Kuhnt, *Dissertation*, Univ. Frankfurt a. M., 1987.

⁸⁾ Y. Tamura, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 3519.

⁹⁾ Y. Tamura, S. M. Bayomi, M. Tsunekawa, M. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* **27** (1979) 2137.

¹⁰⁾ W. Ried, E. Erle, *Synthesis* **1980**, 619.

¹¹⁾ G. Satzinger, P. Stoss, *Arzneim. Forsch.* **20** (1970) 1214.

¹²⁾ Kay-Fries Chemicals, Inc. (L. Nicholl, P. J. Tarsio, H. Blohm, Erf.) US-Pat. 2824121 (18. Feb. 1958) [*Chem. Abstr.* **52** (1958) 11909h].

¹³⁾ R. Gompper, W. Töpfl, *Chem. Ber.* **95** (1962) 2861.