

**59. Synthese von 5,6-Dimethyl-4-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-imidazo[4,5-c][1,2,6]thiadiazin-2,2-dioxid und 7-Methyl-4-oxo-1H-3,4-dihydro-pyrimido[4,5-c][1,2,6]thiadiazin-2,2-dioxid \*)**

von **Albrecht Edenhofer** und **Walter Meister**

Pharmazeutische Forschungsabteilung und Zentrale Forschungseinheiten der  
*F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel*

Im Gedenken an Professor Dr. Dr. h.c. *Hans Schmid*,  
der am 24.3.77 seinen 60. Geburtstag gefeiert hätte

(10. I. 77)

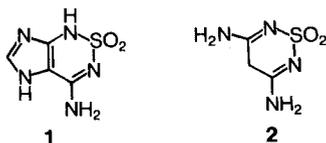
**Synthesis of 5,6-Dimethyl-4-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-imidazo[4,5-c][1,2,6]thiadiazin-2,2-dioxide and 7-Methyl-4-oxo-1H-3,4-dihydropyrimido[4,5-c][1,2,6]thiadiazin-2,2-dioxide**

*Summary*

The derivatives of the above heterocyclic ring systems were prepared by reaction of the corresponding *o*-amino esters with sulfamoylchloride.

Vor kurzem berichteten *García-Muñoz et al.* [1] über die Synthese von 4-Amino-1,5-dihydro-imidazo[4,5-c][1,2,6]thiadiazin-2,2-dioxid (**1**), dem 2,2-Dioxid des 2-Thia-analogen des Isoguanins, was uns veranlasst, über eigene Versuche auf diesem Gebiet zu berichten.

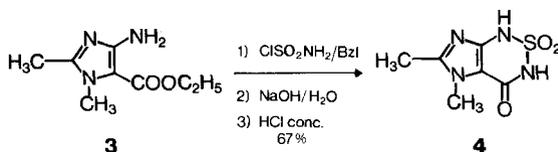
Die zitierten Autoren erhielten **1** durch eine Sequenz von Reaktionen, ausgehend von 3,5-Diamino-4*H*-[1,2,6]thiadiazin-1,1-dioxid (**2**).



Die gegenwärtige Mitteilung beschreibt die Herstellung des 2,2-Dioxids eines 2-Thia-analogen des Xanthins, nämlich von 5,6-Dimethyl-4-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-imidazo[4,5-c][1,2,6]thiadiazin-2,2-dioxid (**4**), ausgehend von dem leicht zugänglichen Imidazolderivat **3** [2] durch Ringschluss mit Sulfamoylchlorid [3].

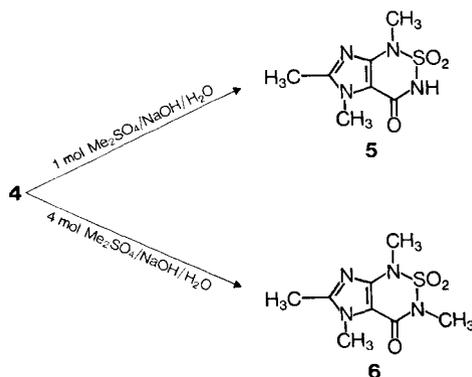
*Cohen & Klarberg* haben erstmals gezeigt [4], dass Sulfamoylchlorid mit Anthranilsäuremethylester zum entsprechenden Benzothiadiazinondioxid führt. Die Übertragung dieser Reaktion auf Pyridine ist Gegenstand eines kürzlich erschienenen Patents [5].

\*) Für *L.S.*



Wenn man zu einer Lösung von 18,3 g (0,1 mol) **3** in Benzol bei 20° langsam eine benzolische Lösung von 6,0 g (0,05 mol) Sulfamoylchlorid unter Rühren addiert, scheidet sich ein Gemisch von Edukt und Produkt ab. Durch Schütteln des Niederschlags mit 1 N NaOH und Methylenchlorid können aus der organischen Phase 9,4 g **3** zurückgewonnen werden. Nach dem Ansäuern der wässrigen Phase mit konz. Salzsäure kristallisiert **4** aus und wird aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 7,3 g (67%, unter Berücksichtigung des zurückerhaltenen Edukts). Smp. 261–3° (Zers.).

Die Struktur von **4** wurde auf der Basis seiner spektralen Daten, der Elementaranalyse sowie seiner Überführbarkeit in ein Tri- und Tetramethylderivat durch Methylierung mit Dimethylsulfat abgeleitet.



In der Tabelle sind die physikalischen und spektroskopischen Daten der Verbindungen **4**, **5** und **6** zusammengefasst.

Die Lage der in **5** neu eingetretenen Methylgruppe ist aus dem Massenspektrum klar ersichtlich. Wie *Spiteller* [6] an Hand der Purinderivate Coffein, Theobromin und Theophyllin gezeigt hat, gibt ein Fragment, das die N-Atome 3 und 7 und die C-Atome 4 und 5 (Purin-Numerierung) enthält, Auskunft über die Anzahl der CH<sub>3</sub>-Gruppen, die an diese N-Atome gebunden sind. *Votický et al.* [7] haben mit CD<sub>3</sub>-markierten Purinen diese Beobachtung bestätigt. In den Massenspektren der Verbindung **4**, **5** und **6** treten diese wichtigen Fragmente als dominante Pike auf (Tabelle). Die Tatsache, dass die bei **4** auftretenden Pike der Massenzahlen 68 und 53 nach der Methylierung zu **5** und **6** nach 82 bzw. 67 verschoben werden, beweist, dass sich bei **5** die Methylgruppe in Stellung 1 befinden muss.

Es konnte schliesslich gezeigt werden, dass sich die gleiche Ringschlussmethode auch auf Pyrimidine übertragen lässt. Bei Einsatz des *o*-Aminoesters **7** [8] resultiert in analoger Weise das 7-Methyl-4-oxo-1*H*-3,4-dihydropyrimido[4,5-*c*][1,2,6]-thiadiazin-2,2-dioxid (**8**), ein bisher in der Literatur nicht beschriebenes Ringsystem.

Tabelle. Charakteristische Daten der Verbindungen 4, 5 und 6

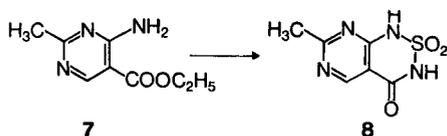
Verbindung	Smp. <sup>a)</sup> °C	Lösungsmittel	MS. <sup>b)</sup> <i>m/e</i> (% rel. Int.)	IR. cm <sup>-1</sup> (KBr)	<sup>1</sup> H-NMR. <sup>c)</sup> δ (DMSO-d <sub>6</sub> )
4	261–263 (Zers.)	H <sub>2</sub> O	216 (64, <i>M</i> ), 137 (15), 124 (12), 111 (15), 68 (100), 64 (21), 56 (28), 53 (42), 42 (50).	3506, 3356, 3110, 2722 (NH-gebunden), 1654 (Amid-C=O), 1301, 1170, 1139 (-SO <sub>2</sub> -).	2,45 ( <i>s</i> , 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,80 ( <i>s</i> , 3H, N-CH <sub>3</sub> ).
5	253–254 (Zers.)	MeOH/ H <sub>2</sub> O	230 (75, <i>M</i> ), 166 (16), 138 (15), 123 (10), 82 (82), 67 (100), 56 (30), 42 (30).	3546, 2768 (NH), 1660, 1645 (Amid-C=O), 1154 (-SO <sub>2</sub> -).	2,40 ( <i>s</i> , 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,26, 3,73 ( <i>s</i> , 2 × 3H, 2N-CH <sub>3</sub> ), ~6,7–8,3 ( <i>br.</i> , 1H, NH).
6	140–141	H <sub>2</sub> O	244 (100, <i>M</i> ), 180 (25), 179 (17), 152 (16), 123 (14), 82 (75), 69 (19), 67 (84), 42 (37).	1694 (Amid-C=O), 1382, 1352, 1158 (-SO <sub>2</sub> -).	2,42 ( <i>s</i> , 3H, C-CH <sub>3</sub> ), 3,21, 3,28, 3,80 ( <i>s</i> , 3 × 3H, 3N-CH <sub>3</sub> ).

<sup>a)</sup> Die Smp. sind nicht korrigiert.

<sup>b)</sup> Massenspektrometer: MS-9 (AEI, Manchester), 70 eV, 250°, direkte Probeneinführung.

<sup>c)</sup> Aufgenommen mit einem Varian A60 mit Tetramethylsilan als internem Standard.

[Smp. 293° (Zers.); – IR. (cm<sup>-1</sup>, KBr): 3250, 3090, 2790 (NH); 1690 (Amid-C=O); 1323, 1177 (-SO<sub>2</sub>-). – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,57 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>); 8,55 (*s*, 1H, CH); ~9–10 (*br.*, ~2H, NH)]. – MS. (*m/e* (% rel. Int.)): 214 (100, *M*); 135 (25); 94 (22); 67 (25); 42 (57).



Von allen hergestellten Verbindungen wurden korrekte Analysenwerte erhalten.

Die Autoren danken den Kollegen der Abteilung Zentrale Forschungseinheiten für die Durchführung und Interpretation der Spektren und Mikroanalysen, Herrn *H.-P. von Allmen* für die technische Assistenz.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *G. García-Muñoz, R. Madronero, C. Ochoa, M. Stud & W. Pfeleiderer*, *J. heterocycl. Chemistry* **13**, 793 (1976).
- [2] *A. Edenhofer*, *Helv.* **58**, 2192 (1975).
- [3] *R. Graf*, *Chem. Ber.* **92**, 509 (1959).
- [4] *E. Cohen & B. Klarberg*, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 1994 (1962).
- [5] U.S. Pat. Nr. 3,920,641 (18.9.1975).
- [6] *G. Spittler*, *Mh. Chem.* **63**, 632 (1962).
- [7] *Z. Votický, V. Kováčik, A. Rybár & K. Antoš*, *Coll. Czechoslov. chem. Commun.* **34**, 1657 (1969).
- [8] *A. R. Todd & F. Bergel*, *J. chem. Soc.* **1937**, 364.