

92. Oxidationsreaktionen methyl-substituierter 2,1,3-Benzothiadiazole und 2,1,3-Benzoselenadiazole mit Selen-dioxid

von Richard Neidlein* und Dagmar Knecht¹⁾

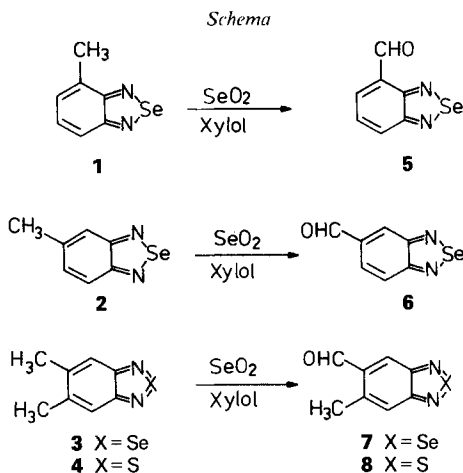
Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

(5. III. 87)

Oxidation Reactions of Methyl Substituted 2,1,3-Benzothiadiazoles and 2,1,3-Benzoselenadiazoles with Selenium Dioxide

The synthesis 5–8 by oxidation of 4-methyl- (1), 5-methyl- (2), 5,6-dimethyl-2,1,3-benzoselenadiazole (3), and 5,6-dimethyl-2,1,3-benzothiadiazole (4), respectively, with selenium dioxide as well as their spectroscopic properties are described.

Die 2,1,3-Benzothiadiazol- und 2,1,3-Benzoselenadiazol-Systeme reagieren mit den gängigen Oxidationsmitteln wie KMnO_4 [1–3], Chrom-trioxid [4–6] oder Peressigsäure [2] [7] unter Zerstörung des Ring-Systems. Entweder tritt eine Öffnung des an den XN_2 -Heterocyclus ankondensierten Benzol-Rings unter Bildung des 1,2,5-Thiadiazol-3,4-dicarbaldehyds und der entsprechenden 3,4-Dicarbonsäure ein oder aber das gesamte Molekül-System wird vollständig zu Glyoxal, Ammonium-sulfat bzw. Seleniten abgebaut. Als Oxidationsmittel, das ganz spezifisch unter Erhalt des Fünfring-Heterocyclus nur die CH_3 -Seitenkette oxidiert, erwies sich SeO_2 .

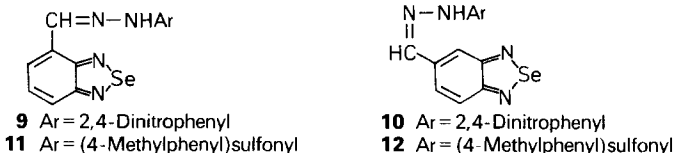


¹⁾ D. Knecht, Dissertation, Universität Heidelberg, 1987.

Die Umsetzung von 4-Methyl- (1) [8], 5-Methyl- (2) [9], 5,6-Dimethyl-2,1,3-benzoselenadiazol (3) und 5,6-Dimethyl-2,1,3-benzothiadiazol (4) [10] mit SeO_2 in Xylol als Lösungsmittel (s. *Schema*) ergab nach 2–3 h Sieden 2,1,3-Benzoselenadiazol-4-carbaldehyd (5; 42% Ausbeute), 2,1,3-Benzoselenadiazol-5-carbaldehyd (6; 36%), 6-Methyl-2,1,3-benzoselenadiazol-5-carbaldehyd (7; 45%) bzw. 6-Methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-carbaldehyd (8; 30%). Die Bildung von Hydroxymethyl- oder Carbonsäure-Verbindungen wurde nicht beobachtet. Trotz Verwendung eines grossen Überschusses an SeO_2 (bis zur 3fachen molaren Menge des Substrates) und Verlängerung der Reaktionszeiten bis zu 5 h wurden aus 3 und 4 nur die Monoaldehyde gebildet.

Die Carbaldehyde 5 und 6 liessen sich durch Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin und *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid in die Hydrazone 9–12 überführen.

In den IR-Spektren der Aldehyde 5–8 sind die typischen (C=O)-Valenzbanden der aromatischen CHO-Gruppe zwischen 1680 und 1705 cm^{-1} zu erkennen. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 5–8 lassen für das CHO-Proton je 1 s zwischen 10,20 (6) und 10,81 ppm (5) erkennen. Auffällig stark nach tiefem Feld ist das CHO-Signal von 5 verschoben, wo die CHO-Gruppe dem Selenadiazol-Ring direkt benachbart ist. Im Vergleich zur Se-Verbindung 7 sind sämtliche Resonanzsignale der S-Verbindung 8 nach höheren ppm-Werten verschoben. In den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren von 5 und 7 sind die CHO-Gruppen durch je 1 d bei 189,43 (5) bzw. 192,68 ppm (7) charakterisiert. Der CHO-Substituent wirkt entschirmend, insbesondere auf C(4) bei 5 bzw. C(5) bei 7, was sich in einer Zunahme der chemischen Verschiebung bis zu 10 ppm gegenüber der unsubstituierten Verbindung [11] äussert. Die MS weisen mit Ausnahme von 5 intensive Molekül-Pike mit charakteristischer Se-Isotopenverteilung auf. Typisch für die CHO-Funktion beobachtet man H- (6 und 8) und CO-Eliminierungen. Parallel dazu tritt (z. B. bei 6) die Spaltung des Ring-Systems mit einer Se- (m/z 80) und HCN-Eliminierung (m/z 27) ein.



Wir danken der *BASF AG*, dem *Verband der Chemischen Industrie - Fonds der Chemie*, der *Volkswagenstiftung* sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, den Herren *Dr. W. Kramer* und *G. Beutel* sowie *Frau G. Jost* für die $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren, den Herren *Apothekern R. Lörwald, F. Beran, H. Rudy* und *P. Weyrich* für die MS, den Herren *G. Beutel* und *D. Holzmann* für die Elementaranalysen, der *Bayer AG* und der *Hoechst AG* für die Lieferung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines*. Lsgm. und Reagenzien wurden nach den üblichen Methoden gereinigt und getrocknet. Schmp: *Reichert*-Schmelzpunkt-Mikroskop, Schmelzpunktapparat nach *Tottoli* der Fa. *Büchi*, Zürich; nicht korrigiert. DC: *Polygram-Silg/IV*-Fertigfolien der Fa. *Machery & Nagel*, Düren. UV/VIS: *Carl-Zeiss-DMR 4*. IR: *Perkin-Elmer*-Gerät 325. $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$: *Bruker WM 250*. MS: *Varian MAT-311 A*. Elementaranalysen: *Heraeus*, automatischer C-, H- und N-Analysator.

2. *2,1,3-Benzoselenadiazol-4-carbaldehyd (5)*. Zu einer Lsg. von 500 mg (2,52 mmol) 1 in 15 ml Xylol gibt man 400 mg (3,6 mmol) SeO_2 . Dann wird 3 h unter Rückfluss erhitzt, die noch heisse Suspension abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der gelbliche Rückstand mehrmals aus Hexan/AcOEt 8:2 (*v/v*) umkristallisiert: 225 mg (42%) 5 als hellgelbe Nadeln. Schmp. 147–148°. UV/VIS (CH_2Cl_2): 334 (4,22), 252 (3,70). IR (KBr): 3080, 2840, 1690 (C=O), 1590, 1510, 1430, 1390, 1330, 1290, 1240, 1010, 860, 810, 800, 765, 750, 735. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): 7,67–7,73 (*m*, H–C(6)); 8,10–8,18 (*m*, H–C(5), H–C(7)); 10,81 (*s*, CH=O). $^{13}\text{C-NMR}$ (62,89 MHz, CDCl_3):

128,72, 129,39, 132,96 (3d, C(5), C(6), C(7)); 128,99 (s, C(4)); 158,22 (s, C(7a)); 160,98 (s, C(3a)); 189,43 (d, CHO). MS (100 eV, 50°): 212 (19, M⁺), 184 (79), 157 (63), 130 (10), 104 (17), 103 (43), 77 (65), 76 (100), 64 (19), 52 (59). Anal. ber. für C₇H₄N₂OSe (211,082): C 39,83, H 1,91, N 13,27; gef.: C 40,11, H 2,13, N 13,23.

3. *2,1,3-Benzoselenadiazol-5-carbaldehyd* (6). Analog *Exper. 1* aus 2 g (10,1 mmol) **2** in 60 ml Xylol und 2 g (17,9 mmol) SeO₂ (Zugabe inert ½ h; Erhitzen 2,5 h): 770 mg (36%) **6** als hellbeige Nadeln: Schmp. 137–138°. UV/VIS (CH₂Cl₂): 337 (4,22), 258 (4,12). IR (KBr): 2930, 1680 (C=O), 1610, 1440, 1325, 1295, 1160, 1120, 815, 780, 760, 730, 395. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,93–8,02 (m, H–C(6), H–C(7)); 8,35 (s, H–C(4)); 10,2 (s, CH=O). MS (100 eV, 50°): 212 (100, M⁺), 211 (99), 183 (17), 156 (12), 131 (13), 104 (10), 103 (39), 77 (15), 76 (27), 64 (6), 51 (27). Anal. ber. für C₇H₄N₂OSe (211,082): C 39,83, H 1,91, N 13,27; gef.: C 40,10, H 2,11, N 13,03.

4. *6-Methyl-2,1,3-benzoselenadiazol-5-carbaldehyd* (7). Analog *Exper. 1* aus 2 g (9,4 mmol) **3** in 100 ml Xylol und 2,1 g (18,8 mmol) SeO₂ (Zugabe inert ½ h; Erhitzen 2 h): 950 mg (45%) **7** als hellgelbe feine Nadeln. Schmp. 165°. UV/VIS (CH₂Cl₂): 340 (4,17), 265 (4,06). IR (KBr): 2930, 1695 (C=O), 1615, 1460, 1385, 1165, 1135, 860, 785, 760, 750, 710. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,75 (s, CH₃); 7,68 (s, H–C(7)); 8,30 (s, H–C(4)); 10,31 (s, CH=O). ¹³C-NMR (62,89 MHz, CDCl₃): 20,91 (q, CH₃); 124,31 (d, C(7)); 131,79 (d, C(4)); 136,49 (s, C(6)); 138,49 (s, C(5)); 159,07 (s, C(7a)); 161,85 (s, C(3a)); 192,68 (d, CHO). MS (100 eV, 50°): 226 (85, M⁺), 210 (100), 198 (26), 183 (24), 170 (23), 132 (35), 118 (48), 105 (53), 91 (81), 77 (83), 64 (99), 51 (83). Anal. ber. für C₈H₆N₂OSe (225,109): C 42,69, H 2,69, N 12,45; gef.: C 42,57, H 2,75, N 12,43.

5. *6-Methyl-2,1,3-benzothiadiazol-5-carbaldehyd* (8). Analog *Exper. 1* aus 2 g (12,2 mmol) **4** in 40 ml Xylol und 2,8 g (25 mmol) SeO₂ (Erhitzen 2,5 h): 650 mg (30%) **8** als weisse Nadeln. Schmp. 135–136°. UV/VIS (CH₂Cl₂): 318 (4,05), 235 (4,39). IR (KBr): 3015, 2930, 1705 (C=O), 1610, 1465, 1385, 1285, 1165, 1135, 865, 835, 785, 745, 735. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,82 (s, CH₃); 7,86 (s, H–C(7)); 8,47 (s, H–C(4)); 10,36 (s, CH=O). MS (100 eV, 40°): 178 (85, M⁺), 177 (100), 164 (7), 149 (64), 122 (39), 105 (21), 96 (12), 90 (35), 83 (16), 76 (38), 63 (91), 51 (91). Anal. ber. für C₈H₆N₂OS (178,213): C 53,92, H 3,39, N 15,72; gef.: C 54,07, H 3,53, N 15,84.

6. *2,1,3-Benzoselenadiazol-4-carbaldehyd-(2,4-dinitrophenylhydrazon)* (9). Nacheinander werden 140 mg (0,7 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin mit 3 ml konz. H₂SO₄-Lsg. und tropfenweise mit 4,5 ml H₂O versetzt. Zur warmen Lsg. gibt man 15 ml 99% EtOH und tropft langsam eine Lsg. von 150 mg (0,7 mmol) **5** in 6 ml CHCl₃ zu (nach 5 min orange Fällung). Man rührt noch ca. 15 min bei RT. und saugt ab. Umkristallisation aus AcOEt liefert 85 mg (31%) **9** als orangefarbene Kristalle. Schmp. 238°. UV/VIS (CH₃OH): 422 (4,06), 346 (4,07). IR (KBr): 3280, 3100, 1615, 1590, 1570, 1510, 1435, 1425, 1335, 1285, 1185, 1145, 1105, 1070, 1015, 890, 855, 840, 835, 815, 760, 740, 720, 615, 570. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,98 (d, H–C(6')); 8,21 (2d, H–C(5), H–C(7)); 7,63 (dd, H–C(6)); 8,41 (dd, H–C(5')); 9,01 (s, CH=N); 9,19 (d, H–C(3')); 11,44 (s, NH). MS (100 eV, 210°): 392 (12, M⁺), 375 (5), 345 (3), 227 (3), 209 (12), 183 (11), 130 (5), 98 (8), 80 (100), 64 (48), 48 (41). HR-MS: 391,9779 (C₁₃H₈N₆O₄Se, ber. 391,9772).

7. *2,1,3-Benzoselenadiazol-5-carbaldehyd-(2,4-dinitrophenylhydrazon)* (10). Analog *Exper. 5* aus 175 mg (0,88 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 1,8 ml konz. H₂SO₄ Lsg., 2,6 ml H₂O, 8,8 ml EtOH und 87,6 mg (0,41 mmol) **6** in 3,5 ml CHCl₃: 130 mg (81%) **10** als orange Kristalle. Schmp. 225°. UV/VIS (CH₃OH): 408 (4,43), 286 (3,98), 262 (4,03), 214 (4,24). IR (KBr): 3290, 1615, 1585, 1515, 1335, 1325, 1140, 1080, 835, 825, 755, 745. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 7,92 (s, CH=N); 7,92 (d, H–C(6)); 8,15 (m, H–C(6'), H–C(7)); 8,28 (s, H–C(4)); 8,42 (dd, H–C(5')); 9,19 (d, H–C(3')); 11,49 (s, NH). MS (100 eV, 290°): 392 (40, M⁺), 375 (5), 368 (1), 344 (30), 318 (5), 298 (26), 219 (9), 211 (9), 183 (17), 130 (17), 117 (16), 103 (28), 90 (39), 64 (100). HR-MS: 391,9779 (C₁₃H₈N₆O₄Se, ber. 391,9773).

8. *2,1,3-Benzoselenadiazol-4-carbaldehyd-[4-methylphenylsulfonylhydrazon]* (11). Zu einer Suspension von 500 mg (2,36 mmol) **5** in 15 ml THF gibt man tropfenweise eine Lsg. von 440 mg (2,36 mmol) *p*-Toluolsulfonylhydrazid in 18 ml CH₃OH sowie darauf ca. 2 Tropfen konz. HCl-Lsg. (intensive Gelbfärbung). Nach ca. 15 min fällt **11** als analysenreines, gelbes Pulver aus: 807 mg (90%). Schmp. 193°. UV/VIS (CH₃OH): 376 (3,74), 342 (4,23), 337 (4,21), 275 (4,09). IR (KBr): 3070, 2880, 1460, 1375, 1360, 1310, 1290, 1190, 1165, 1090, 930, 865, 820, 810, 750, 730, 705, 665, 585. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,41 (s, CH₃); 7,32 (d, H–C(3'), H–C(5')); 7,55 (dd, H–C(6)); 7,89 (d, H–C(5)); 7,91 (d, H–C(2'), H–C(6')); 7,96 (s, NH); 8,02 (d, H–C(7)); 8,64 (s, CH=N). ¹³C-NMR (62,89 MHz, (D₆)DMSO): 20,90 (q, CH₃); 124,03, 124,31, 127,11 (3d, C(5), C(6), C(7)); 127,11 (s, C(4')); 129,16, 129,67 (2d, C(2'), C(3')); 136,06 (s, C(4)); 142,06 (d, CH=N); 143,47 (s, C(1')); 157,76 (s, C(7a)); 159,64 (s, C(3a)). MS (100 eV, 200°): 380 (0,3, M⁺), 352 (0,1), 288 (5), 273 (2), 224 (11), 197 (52), 170 (11), 156 (48), 139 (29), 116 (24), 107 (19), 91 (100), 77 (20), 65 (61), 51 (16). Anal. ber. für C₁₄H₁₂N₄O₂Sse (379,3): C 44,33, H 3,19, N 14,77; gef.: C 44,08, H 3,22, N 14,84.

9. *2,1,3-Benzoselenadiazol-5-carbaldehyd-[4-methylphenyl)sulfonylhydrazon]* (**12**). Portionsweise werden 212 mg (1 mmol) **6** zu einer Lsg. von 186 mg (1 mmol) *p*-Toluolsulfonohydrazid in 12 ml CH₃OH/THF 7:5 gegeben. Nach Zusatz von 0,1 ml konz. HCl-Lsg. erhitzt man 8 h unter Rückfluss, lässt abkühlen und bringt **12** durch Zugabe von Hexan zum Auskristallisieren: 250 mg (66%) **12** als gelbes Kristallpulver. Schmp. 176°. UV/VIS (CH₂Cl₂): 277 (4,05), 338 (4,19), 342 (4,22), 370 (3,72). IR (KBr): 3070, 2890, 1465, 1355, 1310, 1290, 1165, 1090, 930, 750, 660, 585, 540, 500. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,42 (s, CH₃); 7,35 (d, H-C(3'), H-C(5')); 7,75 (s, CH=N); 7,78 (d, H-C(6)); 7,86 (s, H-C(4)); 7,90 (d, H-C(2'), H-C(6')); 7,97 (dd, H-C(7)); 8,22 (s, NH). MS (100 eV, 170°): 380 (1, M⁺), 352 (2), 288 (2), 224 (28), 196 (33), 169 (11), 156 (65), 139 (27), 116 (21), 107 (16), 91 (100), 65 (63), 51 (15). HR-MS: 379,9845 (C₁₄H₁₂N₄O₂SSe, ber. 379,9846).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] O. Hinsberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, 22, 2895.
- [2] V. G. Pesin, A. M. Khaletskii, Chou Ch'in, *Zh. Obshch. Khim.* **1958**, 28, 2089.
- [3] V. G. Pesin, A. M. Khaletskii, E. Dyaschenko, *Zh. Obshch. Khim.* **1962**, 32, 3505.
- [4] V. G. Pesin, V. A. Sergeev, A. M. Khaletskii, *Zh. Obshch. Khim.* **1964**, 34, 3753.
- [5] V. G. Pesin, V. A. Sergeev, A. M. Khaletskii, USSR P. 149785, *Byull. Izobr.* **1962**, 17.
- [6] V. G. Pesin, V. A. Sergeev, B. S. Mirkin, L. P. Mikheeva, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1969**, 243.
- [7] A. M. Khaletskii, V. G. Pesin, Chou Ch'in, *Dokl. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1957**, 114, 811.
- [8] T. Motoharu, K. Taku, *Talanta* **1965**, 12, 211.
- [9] O. Hinsberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, 22, 862.
- [10] V. G. Pesin, *J. Gen. Chem. (USSR)* **1964**, 34, 1261.
- [11] G. W. H. Cheeseman, C. J. Turner, *Org. Magn. Reson.* **1974**, 6, 430.