

**Reaktion von Bisvinamidiniumsalzen der 1,1-Dioxo-1,2-thiazin-6-aldehyde mit Hydroxylamin zu substituierten Pyrido[4,3-e]-1,2-thiazin-1,1-dioxiden<sup>1)</sup>**

E. Fanghänel und A. Hucke

Merseburg, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Organische Chemie

U. Baumeister und H. Hartung

Halle, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Physikalische Chemie

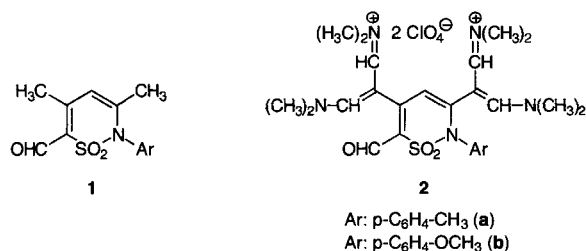
Eingegangen am 15. November 1995 bzw. 24. Januar 1996

**Reaction of Bisvinamidinium Salts of 1,1-Dioxo-1,2-thiazine-6-aldehydes with Hydroxylamine to Substituted Pyrido[4,3-e]-1,2-thiazine-1,1-dioxides<sup>1)</sup>**

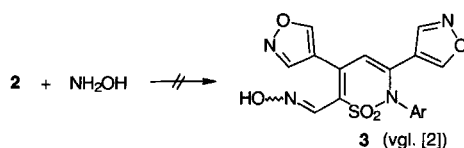
**Abstract.** The formylation of 2-aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazines with  $\text{POCl}_3/\text{DMF}$  leads to the thiazine-6-aldehydes **1** and to the bis-vinamidinium salts **2**. The reaction of **2a,b** with hydroxylamine results in the formation of the pyrido-thiazine-N-oxides **5a,b**, which give with  $\text{PCl}_3$  the 5-cy-

ano-3-isoxazol-4-yl-pyrido[4,3-e]thiazines **6a,b**. The pyrido-thiazines **9a** and **10a** are obtained by base-induced opening of the isoxazolyl-ring in **5a** and **7a** to the cyanoformylmethyl group. The compounds **6a** and **7a** were characterized by X-ray structure analysis.

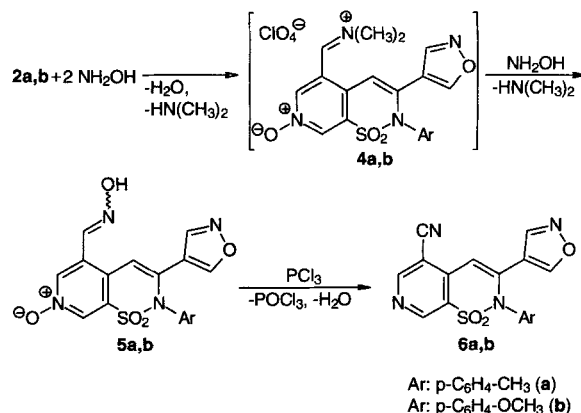
2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine sind nach Vilsmeier-Haack formylierbar. Abhängig von der eingesetzten Menge an Vilsmeier-Reagenz entstehen dabei Thiazin-6-aldehyde **1** bzw. durch zusätzliche Formylierung der Methylgruppen die Vinamidiniumperchlorate **2** [1, 2].



Aufgrund der heteroanalogen 1,3-Dicarbonylstruktur in den Seitenketten lassen sich die Bisvinamidiniumsalze **2** mit Hydroxylamin umsetzen. Für die erhaltenen Verbindungen wurde die Struktur **3** angenommen [2]. Bei der spektroskopischen Charakterisierung von aus **3** gewonnenen Folgeprodukten ergaben sich jedoch Schwierigkeiten für die Signalzuordnung, die die Struktur **3** in Frage stellen. Sie wird durch die nachfolgenden Untersuchungen revidiert.



Zur Strukturaufklärung wurde das Produkt aus **2a** und Hydroxylamin mit  $\text{PCl}_3$  umgesetzt. Man erhält ein Nitril, das u.a. durch Röntgenkristallstrukturanalyse als Pyrido[4,3-e]thiazin **6a** charakterisiert werden konnte (s. Abb. 1).

<sup>1)</sup> Berichtigung der Struktur vom Typ **3** in [2]

Daraus folgt, daß sich bei der Umsetzung von **2a,b** mit Hydroxylamin Pyrido[4,3-e]thiazin-N-oxide **5a,b** bilden.

Es ist anzunehmen, daß neben der Bildung des Isoxazolyrings in 3-Position die Formylgruppe von **2** durch Hydroxylamin oximiert wird und anschließend mit der Vinamidiniumgruppe in 5-Position Ringschluß zum Pyridothiazin-N-oxid **4** eintritt, das mit überschüssigem Hydroxylamin zum Endprodukt **5** reagiert.

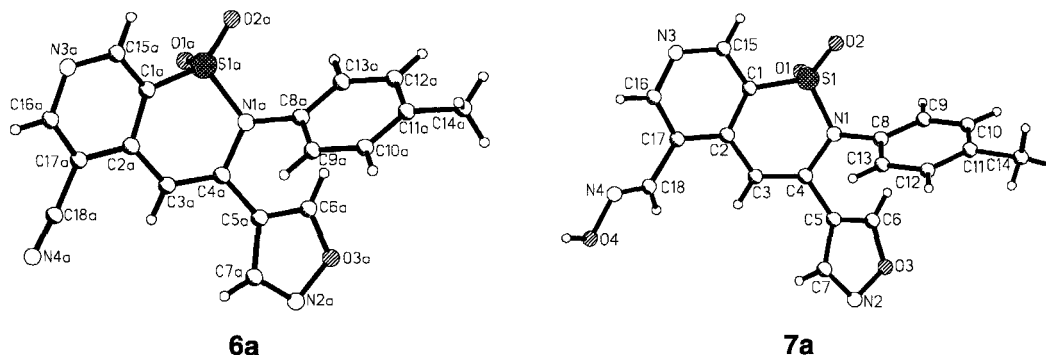


Abb. 1 Röntgenkristallstrukturen der Pyrido[4,3-e]thiazine **6a** und **7a**

$\text{PCl}_3$  deoxygeniert die N-Oxide und dehydratisiert darüber hinaus die Aldoximgruppe in **5a,b** zu den Nitrilen **6a,b** (vgl. Abb. 1).

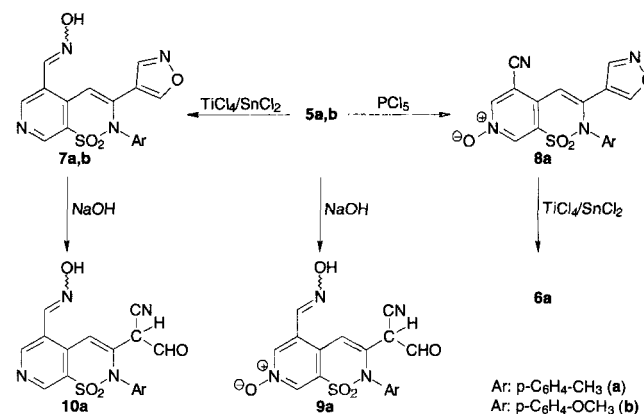
Eine Deoxygenierung der Pyridin-N-oxide **5a,b** unter Erhalt der Oximgruppierung gelingt mit  $\text{TiCl}_4/\text{SnCl}_2$  (vgl. auch [3]). Das intermediär gebildete  $\text{TiCl}_3$  reduziert die Verbindungen **5a,b** glatt zu den Pyridinen **7a,b**, wie neben der Röntgenkristallstrukturanalyse für **7a** (s. Abb. 1) die Tieffeldverschiebung der Signale der Protonen in 6- und 8-Position im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (s. Tab. 2) und der im Vergleich zu **5** um 16 Einheiten geringere Molpeak im Massenspektrum beweisen. Mit  $\text{PCl}_3$  lassen sich **7a,b** in die Nitrile **6a,b** überführen. Mit  $\text{PCl}_5$  wird **5a** zum Nitril **8a** dehydratisiert. Durch Deoxygenierung von **8a** mit  $\text{TiCl}_4/\text{SnCl}_2$  entsteht das Nitril **6a**.

Bei der Behandlung von **5a** mit halbkonzentrierter Natronlauge tritt eine Spaltung der N-O-Bindung des Isoxazolyrings unter Ausbildung von **9a** ein (vgl. auch [4]). Aufgrund des Fehlens eines OH- bzw. CH-Signals im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (H/D-Austausch mit dem Lösungsmittel) muß ein sich schnell einstellendes Enol-Aldehyd-Gleichgewicht vorliegen. Die erhaltenen Verbindungen werden als Aldehyde formuliert. Analog zu **5a** verhält sich die Verbindung **7a** beim Einwirken einer Base, wobei Verbindung **10a** entsteht.

Alle dargestellten Verbindungen wurden  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch charakterisiert, und die Zuordnung der Signale wurde auf der Basis von Inkrementen vorgenommen (s. Tab. 1 und 2).

Der Wert der beschriebenen Verbindungen sollte in der pharmakologischen Bedeutung von Pyridin- [5, 6] und Thiazinabkömmlingen liegen. Benzo- und thiophenaniellierte 1,1-Dioxo-1,2-thiazine besitzen unter anderem entzündungshemmende Eigenschaften. Als bekannte Beispiele sind hierfür die Pharmazeutika Fel-den® [7] und Tilcotil® [8] zu nennen, die zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen eingesetzt werden. Substituierte Pyrido[4,3-e]thiazine sind auch erfolgreich

auf antiinflammatorische, antipyretische und analgetische Wirkungen [9–12] untersucht worden.



Der in dieser Arbeit beschriebene einfache Weg zur Darstellung von Pyrido[4,3-e]thiazinen – eine Verbindungs-kategorie, die erstmalig 1986 beschrieben wurde [10] – ist aufgrund der leichten Zugänglichkeit von **2** aus den 1,1-Dioxo-1,2-thiazinen [13] eine Alternative zu in der Literatur bekannten Mehrstufensynthesen (vgl. [9]).

Unser Dank gilt der Hermann-Schlosser-Stiftung der DEGUS-SA, dem Fonds der Chemischen Industrie und dem Land Sachsen-Anhalt für die finanzielle Unterstützung und Förderung dieser Arbeit.



(0,9 mmol) Titan(IV)-chlorid versetzt. Nach ca. 10 min gibt man in mehreren Portionen 0,25 mmol **5** zu und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend versetzt man mit 10 ml Wasser, neutralisiert die Lösung mit verdünnter Kalilauge und extrahiert fünfmal mit Chloroform. Die getrocknete Chloroformlösung wird im Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand mit wenig Methanol ausgekocht und nach dem Abkühlen abgesaugt.

**7a**: Fp. 195–205 °C (Zers.); Ausbeute 37 mg (39%); MS (70 eV):  $m/z$  (%): 382 (70) [M<sup>+</sup>].

**7b**: Fp. 185–190 °C (Zers.); Ausbeute 35 mg (35%); MS (70 eV):  $m/z$  (%): 398 (80) [M<sup>+</sup>].

*2H-5-Cyano-3-(isoxazol-4-yl)-2-(4-tolyl)-pyrido[4,3-e]-1,1-dioxo-1,2-thiazin-7-N-oxid (8a)*

Zu einer Suspension von 100 mg (0,25 mmol) **5a** in 10 ml Tetrachlormethan gibt man 105 mg (0,5 mmol) Phosphor-pentachlorid und erhitzt 3 Stunden unter Rückfluß. Der erhaltene Feststoff wird abfiltriert, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und anschließend in 10 ml Aceton aufgenommen. Man trennt vom ungelösten Rückstand ab, engt die organische Phase ein und fällt das Produkt mit Ether aus.

Fp. 210–220 °C (Zers.); Ausbeute 48 mg (51%); MS (70 eV):  $m/z$  (%): 380 (60) [M<sup>+</sup>].

*2H-3-Cyanoformylmethyl-5-hydroxyiminomethyl-2-(4-tolyl)-pyrido[4,3-e]-1,1-dioxo-1,2-thiazin-7-N-oxid (9a)*

Zu einer Lösung von 400 mg (10 mmol) NaOH in 5 ml Wasser gibt man 100 mg (0,25 mmol) **5a** und läßt 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Anschließend bringt man die Lösung mit verdünnter Salzsäure auf pH 5–6 und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Das Produkt wird mit Wasser und Aceton gewaschen und getrocknet.

Fp. 190–200 °C (Zers.); Ausbeute 53 mg (53%); IR (KBr):  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 2220 (m, -CN).

*2H-3-Cyanoformylmethyl-5-hydroxyiminomethyl-2-(4-tolyl)-pyrido[4,3-e]-1,1-dioxo-1,2-thiazin (10a)*

Die Synthese von **10a** erfolgt analog zur Darstellung von **9a** unter Verwendung von 100 mg (0,26 mmol) **7a** und 400 mg (10 mmol) NaOH.

Fp. 160–170 °C (Zers.); Ausbeute 58 mg (58%); IR (KBr):  $\nu$  [cm<sup>-1</sup>] = 2215 (s, -CN).

### Röntgenkristallstrukturanalyse

Die röntgenografischen Untersuchungen wurden auf einem automatischen Vierkreisdiffraktometer STADI 4 der Firma Stoe & Cie durchgeführt. Die Strukturlösung erfolgte mit direkten Methoden, die Parameter der Nicht-H-Atome wurden anisotrop nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate verfeinert. Für die Berechnungen und Zeichnungen wurden die Programme SHELXS-86 [14], SHELXL-93 [15] und XP/PC [16] verwendet.

Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummern CSD-404402 (**6a**) und CSD-404403 (**7a**) angefordert werden.

### Literatur

- [1] E. Fanghänel, H. A. Mohammed, A. M. Richter, R. Radeaglia, *Z. Chem.* **11** (1984) 403
- [2] H. Hasan, R. Radeaglia, E. Fanghänel, *J. Prakt. Chem.* **332** (1990) 666
- [3] L. Kaczmarek, M. Malinowski, R. Balicki, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **97** (1988) 787
- [4] N. K. Kochetkov, S. D. Sokolov, *Adv. Heterocycl. Chem. Vol. 2* (Hrsg.: A. R. Katritzky, A. J. Boulton), Academic Press, New York 1963, 365
- [5] A. Kleemann, *Chem.-Ztg.* **101** (1977) 389
- [6] S. Goldmann, J. Stoltefuß, *Angew. Chem.* **103** (1991) 1587
- [7] J. G. Lombardino, E. H. Wisemann, J. Chiani, *J. Med. Chem.* **16** (1973) 493
- [8] D. Binder, O. Hromatka, F. Geissler, K. Schmied, Ch. R. Noe, K. Burri, R. Pfister, K. Strub, P. Zeller, *J. Med. Chem.* **30** (1987) 678
- [9] K. F. Burri, *Helv. Chim. Acta* **73** (1990) 69
- [10] K. Saito, K. Okutani, T. Saito, Oyo Yakuri **32** (1986) 591
- [11] K. Saito, K. Okutani, *Yakugaku Zasshi* **106** (1986) 1008
- [12] *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, JP 59036685 A2 840228, JP 82-146269 820825; *Chem. Abstr.* **101**:7177
- [13] B. Helferich, R. Dhein, K. Geist, H. Jünger, D. Wiehle, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **646** (1961) 32
- [14] G. M. Sheldrick, SHELXS-86, Program for the solution of crystal structures, Univ. Göttingen (1986)
- [15] G. M. Sheldrick, SHELXL-93, Program for the refinement of crystal structures, Univ. Göttingen, Germany (1993)
- [16] XP/PC, Molecular graphics program package for the display and analysis of stereochemical data, V. 4.2 for MS-DOS, Siemens Analytical X-ray Instruments, Inc., Madison, Wisconsin, U.S.A. (1990)
- [17] R. Radeaglia, H. Mohammed, E. Fanghänel, *J. Prakt. Chem.* **325** (1983) 1030
- [18] E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Strukturaufklärung organischer Verbindungen*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 1981

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. E. Fanghänel  
 Institut für Organische Chemie  
 der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
 Geusaer Str.  
 D-06217 Merseburg, Germany