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 ¹)

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 ¹)

Abstract. The formylation of 2-aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazines with $POCl_3/DMF$ 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 PCl_3 the 5-cy-

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. ano-3-isoxazol-4-yl-pyrido[4,3-e]thiazines **6a**,**b**. The pyridothiazines **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 Xray structure analysis.



Zur Strukturaufklärung wurde das Produkt aus 2a und Hydroxylamin mit PCl₃ umgesetzt. Man erhält ein Nitril, das u.a. durch Röntgenkristallstrukturanalyse als Pyrido[4,3-e]thiazin **6a** charakterisiert werden konnte (s. Abb. 1).



Ar: p-C₆H₄-CH₃ (**a**) Ar: p-C₆H₄-OCH₃ (**b**)

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



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

 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 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 ¹H-NMR-Spektrum (s. Tab. 2) und der im Vergleich zu **5** um 16 Einheiten geringere Molpeak im Massenspektrum beweisen. Mit PCl₃ lassen sich **7a,b** in die Nitrile **6a,b** überführen. Mit PCl₅ wird **5a** zum Nitril **8a** dehydratisiert. Durch Deoxygenierung von **8a** mit TiCl₄/SnCl₂ entsteht das Nitril **6a**.

Bei der Behandlung von **5a** mit halbkonzentrierter Natronlauge tritt eine Spaltung der N-O-Bindung des Isoxazolylringes unter Ausbildung von **9a** ein (vgl. auch [4]). Aufgrund des Fehlens eines OH- bzw. CH-Signals im ¹H-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 ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopisch charakterisiert, und die Zuordnung der Signale wurde auf der Basis von Inkrementen vorgenommen (s. Tab. 1 und 2). 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 Verbindungsklasse, 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.

Beschreibung der Versuche

Die analytischen Daten wurden mit folgenden Geräten bestimmt: IR: Philips PU 9624 FTIR-Spektrometer; ¹H-NMR/ ¹³C-NMR: Varian Gemini (300/75 MHz). Die synthetisierten Verbindungen wurden elementaranalytisch charakterisiert. Die Analysenwerte liegen in den Erwartungsbereichen. Die ¹³Cund ¹H-NMR-spektroskopischen Daten der synthetisierten Verbindungen sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt.

Tab. 1 ¹³C-NMR-Daten der Verbindungen 5–10a und 5b (DMSO-d₆, δ [ppm])^a)



	5a	5b	6a	7a	8a	9a	10a
C3	130,5	130,5	141,3	136,2	129,9	142,4	138,4
C4	110,1	109,8	108,4	109,6	109,2	106,3	103,5
C5	129,4	129,4	105,9	127,0	109,9	127,8	124,5
C6	139,2	138,7	147,1	150,7	146,3	142,4	145,4
C8	133,5	133,1	156,8	143,9	137,2	134,2	138,6
C4a	133,9	134,1	139,8	136,7	136,3	138,9	138,5
C8a	125,7	125,8	126,1	124,8	129,4	128,0	123,1
C1'	138,7	128,6	139,5	139,1	139,6	140,3	140,2
C2'	130,1	129,3	130,1	130,1	130,2	130,1	130,0
C3'	127,6	114,8	128,1	127,6	128,1	127,4	127,2
C4'	133,0	159,8	133,3	133,6	133,4	133,0	135,0
C5-CH	142,6	142,7		143,4		144,0	147,2
C5-CN		_	114,7		112,8		
C9	148,5	117,3	148,8	148,7	148,7	115,0	116,6
C10	117,3	148,6	116,4	117,3	116,6	87,0	87,6
C11	158,8	158,9	160,4	159,3	159,8	169,8	174,5
CH ₃	20,7		20,7	20,7	20,8	20,8	20,8
OCH ₃		55,6					

^a) Die Signale wurden mit Hilfe von Inkrementen zugeordnet [17,18] 2H-2-Aryl-5-hydroxyiminomethyl-3-(isoxazol-4-yl)-2-(4-tolyl)-pyrido[4,3-e]-1,1-dioxo-1,2-thiazin-7-N-oxide (5a,b) (vgl. auch [2])

Man kocht 0,005 mol Vinamidiniumsalz 2, 1.74 g (0,025 mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 2,05 g (0,025 mol) Natriumacetat in einem Gemisch von 30 ml Eisessig und 20 ml Wasser 3 Stunden unter Rückfluß. Anschließend wird mit 100 ml Wasser versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mehrmals mit Aceton gewaschen.

5a: Fp. 230–240 °C (Zers.); Ausbeute 876 mg (44%); MS (70 eV): *m/z* (%): 398 (100) [M⁺].

5b: Fp. 235–245 °C (Zers.); Ausbeute 849 mg (41%); MS (70 eV): *m/z* (%): 414 (100) [M⁺].

2H-2-Aryl-5-cyano-3-(isoxazol-4-yl)-pyrido[4,3-e]-1,1-dioxo-1,2-thiazine (**6a,b**)

Zu einer Suspension von 0,25 mmol 5 in 5 ml Chloroform gibt man 200 µl Phosphortrichlorid und erhitzt anschließend 60 min unter Rückfluß. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung filtriert. Die Chloroformlösung wird anschließend mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wäßrigen Phasen werden dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum bis auf ca. 1 ml ab und gibt zum Rückstand *n*-Hexan. Das ausgefallene Pyridin 6 wird abgesaugt und getrocknet.

Auf gleichem Wege können **6a,b** aus 0,13 mmol **7** und 50 μ l PCl₃ in 4 ml Chloroform dargestellt werden (Ausbeute 75%). Analog zur Synthese von **7** erhält man **6a** aus 100 mg (0,26 mmol) **8a**, 170 mg (0,9 mmol) Zinn(II)-chlorid und 100 μ l (0,9 mmol) Titan(IV)-chlorid (Ausbeute 40%).

6a: Fp. 190–195 °C (Zers.); Ausbeute 40 mg (44%); IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 2241 (m, -CN); MS (70 eV): m/z (%): 364 (100) [M⁺].

6b: Fp. 195–200 °C (Zers.); Ausbeute 47 mg (49%); IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 2245 (m, -CN); MS (70 eV): m/z (%): 380 (100) [M⁺].

2H-2-Aryl-5-hydroxyiminomethyl-3-(isoxazol-4-yl)-pyrido[4,3-e]-1,1-dioxo-1,2-thiazine (**7a,b**)

In 10 ml trockenem Acetonitril werden 170 mg (0,9 mmol) Zinn(II)-chlorid gelöst und unter Rühren mit 100 μ l

Tab. 2 ¹H-NMR-Daten der Verbindungen 5–7a, b und 8–10a (DMSO-d₆, δ [ppm])

-	5a	5b	6a	6b ^{a)}	7a	7b	8a	9a	10a
С4-Н	7,82	7,80	7,43	7,05	7,86	7,83	7,41	7,60	7,63
Pyr-H	8,63	8,65	9,44	8,46	9,2	9,2	9,24	8,58	8,77
2	8,61	8,63	9,38	8,35	8,9	8,9	8,93	8,28	8,72
Isoxazol-H	9,26	9,28	9,20	9,12	9,29	9,3	9,41	8,54 ^{b)}	8,55 ^{b)}
	9,12	9,14	9,06	9,07	9,11	9,11	9,11		
Ar-H	7,15 s	7,21 d	7,17 s	7,08 d	7,14 d	7,15 d	7,23 d	7,19 d	7,17 d
		6,87 d		9,85 d	7,10 d	6,87 d	7,17 d	7,05 d	7,00 d
C5-CH	8,82	8,83			8,92	8,91		8,62	8,77
NOH	12,31	12,34			12,08	12,07		12,23	11,95
CH ₃	2,24		2,24	_	2,24		2,26	2,29	2,27
OCH ₃		3,7		3,78		3,7	<u> </u>		

a) in CDCl₃ b) Formyl-H

(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 eingeengt, 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⁺].

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

2H-5-Cyano-3-(isoxazol-4-yl)-2-(4-tolyl)-pyrido[4,3-e]-1,1dioxo-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) Phosphorpentachlorid 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⁺].

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): $v [cm^{-1}] = 2220 (m, -CN).$

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): $v [cm^{-1}] = 2215$ (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. Radeglia, Z. Chem. 11 (1984) 403
- [2] H. Hasan, R. Radeglia, 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. Stoltefu
 β, 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
- 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. Radeglia, 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