

Ringtransformation von 3,1-Benzothiazin-2,4-dithionen mit Carbonsäurehydraziden zu substituierten 1,3,4-Thiadiazolen oder (in Gegenwart von Hydroxidionen) zu 3-Acylaminochinazolin-2,4-dithionen**

Siegfried Leistner, Karin Hentschel
und Günther Wagner*

Sektion Biowissenschaften, Karl-Marx-Universität Leipzig, Bereich Chemie biologisch aktiver Verbindungen, DDR-7010 Leipzig, Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen 26. November 1982. Angenommen 24. Januar 1983)

Ring Transformation of 3,1-Benzothiazin-2,4-dithiones with Carbocyclic Acid Hydrazides to Substituted 1,3,4-Thiadiazoles or in the Presence of Hydroxid Ions to 3-Acylamino-quinazolin-2,4-dithiones

The substituted 1,3,4-thiadiazoles **4-14** were prepared in one step by reaction of 3,1-benzothiazin-2,4-dithiones **1** and **3** with $R\text{CONHNH}_2$ ($R = \text{Me}$, Ph , substituted Ph , 4-Pyridyl, CONHNH_2). Reaction of **1** with $R\text{CONHNH}_2$ in the presence of HO^- leads to substituted quinazolin-2,4-dithiones **18-20**. Under the action of CS_2 the yield of **19** and **20** increases. Possible reaction mechanisms are discussed.

(*Keywords: 2H-3,1-Benzothiazin-2,4(1H)-dithione; Carbocyclic acid hydrazides; Quinazolin-2,4(1H,3H)-dithione; Ring transformation; 1,3,4-Thiadiazoles*)

Einleitung

Nach Umsetzung der 3,1-Benzothiazin-2,4-dithione **1** und **2** (Tri-thioisatosäureanhydride) mit Ammoniak, primären Aminen, Hydrazin sowie Aminoguanidin bilden sich im Zuge von Ringtransformationsreaktionen am N-3 gegebenenfalls substituierte Chinazolin-2,4-dithione¹, von denen geeignete Derivate zu z. T. neuartigen tricyclischen

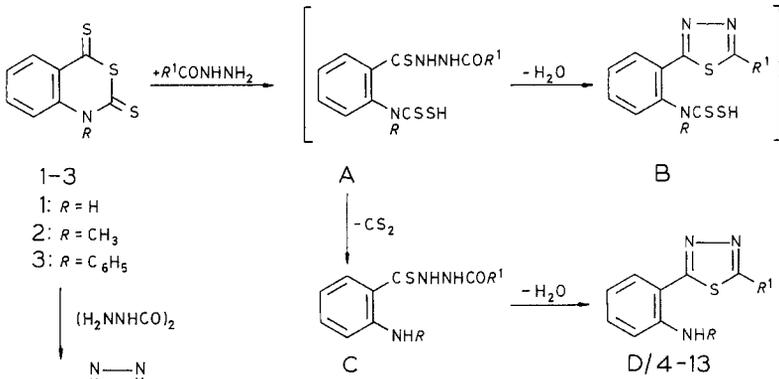
** 12. Mitteilung über „Mehrzyklische Azine mit Heteroatomen in 1- und 3-Stellung“. 11. Mitt. siehe Leistner S., Wagner G., Giro A. P., Z. Chem. **22**, 259 (1982).

Chinazolinen¹⁻⁶ umgesetzt worden sind. Mit aliphatischen und aromatischen Diaminen bilden sich dagegen in nur einem Syntheseschritt an der *c*-Kante des Chinazolinringes anellierte tri- bzw. tetracyclische Chinazoline⁶⁻⁸. Bei diesen Ringtransmutationsreaktionen erfolgt der Angriff der Nucleophile auf das jeweilige C-4 der Ausgangsverbindungen.

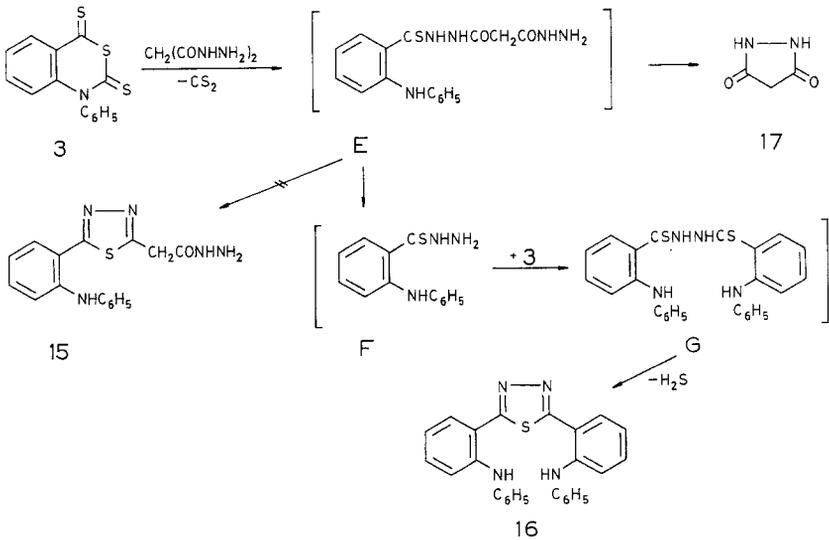
Synthese

In Fortführung unserer Untersuchungen über das Reaktionsverhalten der Trithioisatosäureanhydride mit Stickstoffverbindungen¹⁻⁸ setzten wir **1** und **3** mit verschiedenen Carbonsäurehydraziden in siedendem Methylglykol bzw. Dioxan um und erhielten in z. T. sehr guten Ausbeuten bislang nicht beschriebene 1,3,4-Thiadiazole des Typs D (Verbindungen **4-13**). In analoger Weise wurde aus **1** und Oxal säuredihydrazid das heterocyclische Carbonsäurehydrazid **14** erhalten. Die Bildung des entsprechenden Bisthiadiazols (durch erneute Reaktion von **14** mit **1** denkbar) wurde nicht beobachtet. Bei der Umsetzung von **1** mit Cyanessigsäurehydrazid bzw. *tert*-Butylcarbaminsäureethylester spalteten die Reaktionen stark auf, so daß auf eine Aufarbeitung der Ansätze verzichtet wurde.

Die Bildung der Thiadiazole **4-14** aus **1** und **3** und den Carbonsäurehydraziden wird verständlich, wenn zunächst die Entstehung der Zwischenstufen des Typs A angenommen wird, die durch aufeinanderfolgende Eliminierung von Schwefelkohlenstoff und Wasser über C die Endprodukte D ergeben. (Der aus A über B führende Reaktionsweg kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Er sollte weniger in Betracht kommen, da entsprechende Zwischenprodukte weder isoliert noch dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden konnten.) Die Umsetzung von **3** mit Malonsäurehydrazid lieferte nicht das zu **14** analoge Umsetzungsprodukt **15**, so daß bei dieser speziellen Umsetzung ein z. T. anderer Reaktionsablauf erfolgen muß. Isoliert wurde das Thiadiazolderivat **16** und das Pyrazolindion **17** (MS: Molpeak bei *m/e* 100; Schmp. 262—263 °C). Als Zwischenprodukt für die Bildung beider Endprodukte sehen wir Verbindung E an, die schnell zu **17** und F reagiert. Die aus E unter Abspaltung von Wasser formal möglich erscheinende Bildung von **15** erfolgt demnach nicht. Durch Einwirkung von F auf weiteres **3** sollte sich G bilden, das schnell unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff **16** liefert (vgl. hierzu⁹). Die Entstehung von F erscheint formal auch aus **3** und Hydrazin möglich, welches gegebenenfalls aus Malonsäurehydrazid unter Bildung von **17** entstehen müßte. Modellversuche haben jedoch ergeben, daß F sich auf diese Weise nicht bilden kann, da **3** nach Umsetzung mit Hydrazin kein **16** ergibt und sich



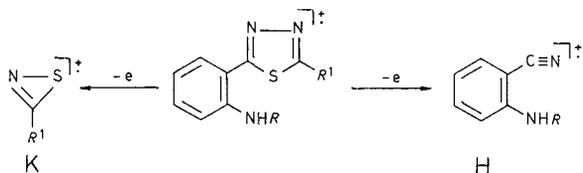
	R	R'		R	R'
4	H	CH ₃	9	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄
5	H	C(OH)(C ₆ H ₅) ₂	10	H	2-NH ₂ -C ₆ H ₄
6	H	C ₆ H ₅	11	C ₆ H ₅	2-NH ₂ -C ₆ H ₄
7	H	2-OH-C ₆ H ₄	12	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
8	H	4-Pyridyl	13	C	H 4-Pyridyl



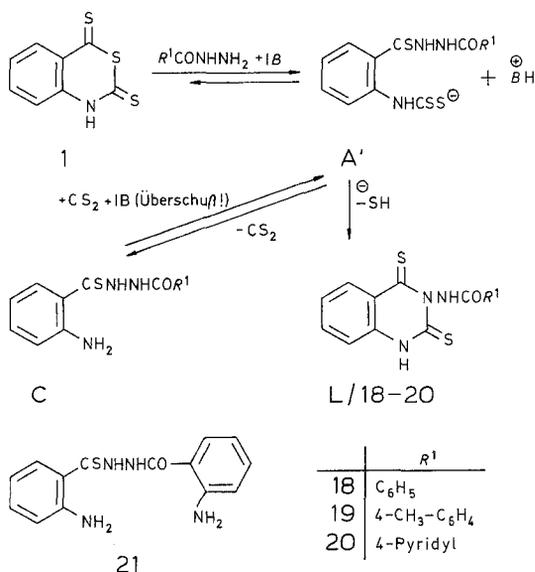
auch Malonsäurehydrazid unter analogen Umsetzungsbedingungen nicht zu **17** und Hydrazin umgesetzt.

Die synthetisierten Thiadiazole **4-14** und **16** sind bis auf Verbindung **4** gelb und fluoreszieren sämtlich sowohl in (ethanolischer) Lösung als auch in kristalliner Form, wobei sich die Farbe des Fluoreszenzlichtes der Verbindungen in fester Form häufig von der in Lösung unterscheidet (nähere Einzelheiten siehe¹⁰; zur Fluoreszenz verschiedener 1,3,4-Thiadiazole und ihre Eignung als optische Aufheller vgl.¹¹). Die von **9-14** und **16** aufgenommenen Elektronenspektren weisen bei den Verbindungen mit $R = H$ ein 3-Banden-Spektrum (1. Bande bei 260—270 nm; 2. Bande bei 290—300 nm; 3. Bande bei 382—392 nm) und bei den Derivaten mit $R = C_6H_5$ ein 2-Banden-Spektrum (1. Bande bei 290—293 nm; 2. Bande bei 398—420 nm) auf. Aus den Massenspektren von **10**, **14** und **16** geht hervor, daß diese Verbindungen hauptsächlich zu den Nitrilen **H** und den schwefelhaltigen Fragmenten **K** fragmentieren. Während bei den symmetrisch substituierten Verbindungen **10** und **16** die Fragmente **K** dominieren (Basispeaks), wird bei dem unsymmetrisch substituierten Thiadiazol **14** das Bruchstück **H** zum dominierenden Fragmentation.

Für die Bildung der Thiadiazole des Typs **D** nehmen wir, wie oben ausgeführt, die Bildung der Zwischenprodukte **A** an. Wird die substituierte Dithiocarbamidsäure **A** zu **A'** deprotoniert, sollte die von **A** zu **C** führende Abspaltung von Schwefelkohlenstoff und dadurch auch die Thiadiazolbildung erschwert und somit die Möglichkeit zur Bildung von 3-Acylamino-chinazolindithionen des Typs **L** gegeben sein. Wird **1** mit Benzoesäurehydrazid in Gegenwart von Natronlauge zur Reaktion gebracht, bildet sich neben wenig **6** tatsächlich das Chinazolindithion **18** in sehr guter Ausbeute. Die Umsetzung von **1** mit Anthranilsäurehydrazid ergab dagegen überraschenderweise unter analogen Umsetzungsbedingungen als Hauptprodukt weder das ohne Hydroxidionen erhältliche Thiadiazol **10**, noch das zu **18** analoge Chinazolindithion. Nach Elementaranalyse und Molpeak des Massenspektrums bei m/e 286 hatte sich zu 77% das Thioacylhydrazid **21** gebildet, das in ethanolischer Lösung in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure zu dem Thiadiazol **10** cyclisieren kann. (Über die Umsetzung von *N*-Thioacyl-*N'*-acylhydrazinen in Gegenwart von Protonen berichten französische Autoren¹² in einer Patentschrift.) Dieses Beispiel zeigt, daß das basische Milieu zwar die Thiadiazolbildung aus entsprechenden Zwischenprodukten weitgehend unterdrückt, aber nicht in jedem Falle die Abspaltung von Schwefelkohlenstoff aus **A'** zu verhindern vermag. Die Umsetzung von **1** mit *p*-Toluylsäurehydrazid bzw. Isonicotinsäurehydrazid in propanolischer Natronlauge führte nach Zugabe von



	M†	H	K
10	268 (71%)	118 (32%)	150 (100%)
16	420 (83%)	194 (43%)	226 (100%)
14	235 (25%)	118 (100%)	117 (2%)



Schwefelkohlenstoff in hohen Ausbeuten zu den Acylaminochinazolinen des Typs L (Verbindungen 19 und 20). Die Zugabe von Schwefelkohlenstoff diente dazu, den in der Reaktionsmischung vor Reagenszugabe dünn-schichtchromatographisch jeweils nachweisbaren Anteil der Acylaminochinazolidithione L dadurch zu erhöhen, daß das jeweilige offenkettige Derivat des Typs C zu A' rückgebildet wird, aus dem durch Abspaltung von Hydrogensulfidionen die Bildung von L

erfolgen kann. Weiterhin zeigte es sich, daß in dem aus **1** und Isonicotinsäurehydrazid erhaltenen Reaktionsansatz nach Schwefelkohlenstoffzugabe neben dem vermehrt auftretenden **19** auch etwas (offensichtlich aus **A'** entstandenes) **1** zurückgebildet wurde, welches durch nochmalige Zugabe von Isonicotinsäurehydrazid praktisch entfernt werden kann.

Die Struktur der Chinazoline des Typs **L** ist u. a. durch Elementaranalyse, Molpeaks in den Massenspektren und der Löslichkeit in verd. wäßrigen Laugen gesichert. Auch die Elektronenspektren von **18**—**20** ähneln denen anderer Chinazolindithione stark (4-Banden-Absorptionsspektren mit Maxima bei etwa 250, 285, 305 und 385 nm). **19** und **20** fragmentieren im Massenspektrometer vorwiegend unter Abspaltung von Wasser und Schwefelwasserstoff.

Dank

Unser Dank gilt den Herren Doz. Dr. *Herzschuh* und *Goetz* für die Aufnahme der Massenspektren. Bedanken möchten wir uns auch bei Frau *Th. Morgner* für die Anfertigung der UV/VIS-Spektren.

Experimenteller Teil

Alle neuen Verbindungen lieferten korrekte C,H,N,S-Analysen. Schmp.: Mikroheiztisch nach *Boetius*. MS: Varian CH 6 Massenspektren, 70 eV. UV/VIS: VEB Carl Zeiss Jena „Specord UV/VIS“. IR: VEB Carl Zeiss Jena „Specord IR 75“. DC: selbstbereitete Platten mit Kieselgel GF₂₅₄ der Fa. Merck; Fließmittel: Benzol/Essigsäureethylester 2:1 und Toluol/Dioxan 2:1; Detektion: 1. UV-Licht, 2. wäßrige NaI/I₂-Lösung, 3. 10%iges HCl.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 1,3,4-Thiadiazole 4—14

0,01 mol Trithioisatosäureanhydrid (**1**) bzw. dessen N-Phenylderivat **3** wird in 20 ml Methylglykol (bei Verbindung **5**, **7** und **14** in 20 ml Dioxan) suspendiert und dann mit 0,011 mol des entsprechenden Carbonsäurehydrazins versetzt. Danach wird 2 h (bei **5** und **7** 36 h) am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten werden die Reaktionsansätze 24 h bei 4 °C aufbewahrt. Die isolierten Verbindungen **4**—**14** sind nahezu DC-rein. Durch Zugabe von H₂O zu den Reaktionsmutterlaugen können weitere, geringfügig verunreinigte Anteile von **4**—**14** gewonnen werden. Durch einmaliges Umkristallisieren wurden reine Verbindungen erhalten. Ausb. 59—90% d. Th. (vgl. Tab. 1).

Umsetzung von N-Phenyl-trithioisatosäureanhydrid 3 mit Malonsäuredihydrazid

Die Mischung aus je 0,003 mol **3** und Malonsäuredihydrazid sowie 20 ml Methylglykol wird 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten des Reaktionsansatzes wird Pyrrazolidin-3,5-dion (**17**) [Schmp. > 268 °C (Zers.);

Lit. Schmp.¹³ 262—263 °C, ab 258 °C Braunfärbung; MS: 100 (M^+)] isoliert. Das Filtrat der Reaktionsmutterlauge wird am Rotationsverdampfer weitgehend eingengt. Der feste Rückstand liefert nach Umkristallisation aus *EtOH* 2,5-Bis(2-phenylamino-phenyl)-1,3,4-thiadiazol (**16**). Rote Nadeln, Schmp. 177—178 °C. Ausb. 41% d. Th. $C_{20}H_{20}N_4S$ (420,5). MS: 420 (M^+ , 83%), 226 (100%, 2- $C_6H_5NH-C_6H_4CNS$). UV/VIS (in *EtOH* mit 1,5% Dioxan): λ_{max} in nm (ϵ), 292 (39 800), 410 (22 450).

Tabelle 1. Daten zu den 1,3,4-Thiadiazolen 4—14

Verb.	Schmp. °C	Ausb.	Krist. aus	Summenformel	(Molm.)
4	157—158	62%	<i>EtOH</i>	$C_9H_9N_3S$	(191,2)
5	161—163	59%	<i>EtOH</i>	$C_{21}H_{15}N_3OS$	(357,4)
6	123—125	90%	<i>EtOH</i>	$C_{14}H_{11}N_3S$	(253,3)
7	165—166	70%	<i>EtOH/H_2O</i>	$C_{14}H_{11}N_3OS$	(269,3)
8	166—167	90%	<i>EtOH</i>	$C_{13}H_{10}N_4S$	(254,3)
9	154—155	78%	<i>EtOH</i>	$C_{15}H_{13}N_3S$	(267,3)
10	219—220	91%	Methyl- glykol/ H_2O	$C_{14}H_{12}NS$	(268,3)
11	138—139	85%	<i>EtOH</i>	$C_{20}H_{16}N_4S$	(344,4)
12	116—117	62%	<i>EtOH</i>	$C_{20}H_{15}N_3S$	(329,4)
13	115—116	64%	<i>EtOH</i>	$C_{19}H_{14}N_4S$	(330,4)
14	256—257	82%	<i>EtOH</i>	$C_9H_9N_5OS$	(235,3)

UV/VIS von **9**: 267 (11 350), 300 (18 050), 382 (14 700); die Verbindungen **5—8**, **10** und **14** weisen ähnliche Elektronenspektren auf. UV/VIS von **11**: 290 (25 600), 403 (21 600); ähnliche Spektren von **12** und **13**; jeweils aufgenommen in *EtOH*.

3-Benzoylamino-chinazolin-2,4-dithion **18**

0,01 mol **1** wird in einer Mischung aus 10 ml 1 *N* NaOH und 20 ml 1-Propanol gelöst. Anschließend wird zur Lösung 0,011 mol Benzoesäurehydrazid hinzugefügt. Danach wird 3 h rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wird dem Reaktionsansatz 15 ml H_2O hinzugefügt. Nach 2 h wird filtriert und das Filtrat mit verd. HCl angesäuert. Der Niederschlag wird mit H_2O gewaschen und nach dem Trocknen für die Elementaranalyse aus *EtOH* umkristallisiert. Gelbe Stäbchen, Schmp. 235—236 °C. Ausb. 78% d. Th. $C_{15}H_{11}N_3OS_2$ (313,4). MS: 313 (M^+). UV/VIS (*EtOH*): 253 (15 790), 285 (31 590), 308 (26 150), 382 (6 420).

3-(4-Toluy-l-amino)chinazolin-2,4-dithion **19** und 3-(4-Pyridylcarbonylamino)chinazolin-2,4-dithion **20**

Zu einer Lösung aus 0,01 mol **1**, 1,6 ml 1-Propanol und 10 ml 1 *N* NaOH wird 0,011 mol 4-Toluylsäure- bzw. Isonicotinsäurehydrazid gegeben und 2 h rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten werden dem Ansatz 4 ml CS_2 und nochmals 10 ml 1 *N* NaOH sowie im Falle der zu **19** führenden Umsetzung weitere 0,005 mol Isonicotinsäurehydrazid hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird weitere 2 h unter Rückfluß im Sieden gehalten. Die filtrierte Reaktions-

lösung wird nach dem Erkalten mit verd. Essigsäure angesäuert und das Reaktionsgefäß 24 h offen unter dem Abzug stehengelassen. Der isolierte Niederschlag wird mit *MeOH* und anschließend mit H_2O gewaschen.

19: Gelbe Kristalle, Schmp. 228—230 °C (*EtOH*). Ausb. 86% d. Th. $C_{16}H_{13}N_3OS_2^-$ (327,4).

MS: 327 (M^+ , 100%), 309 ($M^+ - H_2O$, 43%), 293 ($M^+ - H_2S$, 100%). UV/VIS (*EtOH*): 253 (18 000), 284 (26 050), 306 (21 280), 385 (4 930).

20: Gelbe Stäbchen, Schmp. 239—241 °C (*MeOH*). Ausb. 60% d. Th. $C_{14}H_{10}N_4OS_2$ (314,4). MS: 314 (M^+ , 30%), 296 ($M^+ - H_2O$, 60%), 280 ($M^+ - H_2S$, 100%). UV/VIS (*EtOH*): 253 (12 750), 284 (20 050), 306 (14 600), 375 (5930).

N-(2-Amino-benzoyl)-*N'*-(2-amino-thiobenzoyl)hydrazin **21**

0,01 mol **1** wird in der Mischung aus 20 ml *MeOH*, 10 ml H_2O und 10 ml 1 *N* NaOH gelöst; danach wird der Lösung 0,011 mol Anthranilsäurehydrazid¹⁴ hinzugefügt. Nach 1,5 h Sieden unter Rückfluß wird nach dem Erkalten filtriert und das Filtrat bis zur Beendigung der Niederschlagsbildung mit verd. HCl versetzt. Gelbe Kristalle, Schmp. 163—164 °C (*EtOH*). Ausb. 64% d. Th. $C_{14}H_{14}N_4OS$ (286,4). MS: 296 (M^+ , 10%), 268 ($M^+ - H_2O$, 8%), 253 ($M^+ - SH$, 11%), 150 ($H_2NC_6H_4CNS^+$, 10%), 136 ($H_2NC_6H_4CS^+$, 14%), 120 ($H_2NC_6H_4CO^+$, 100%). UV/VIS (*EtOH*): 358 (13 600).

Literatur

- ¹ Leistner S., Wagner G., Pharmazie **35**, 582 (1980); dort weitere Literaturzitate.
- ² Leistner S., Giro A. P., Wagner G., Z. Chem. **17**, 444 (1977).
- ³ Leistner S., Wagner G., Pharmazie **34**, 844 (1979).
- ⁴ Leistner S., Wagner G., Pharmazie **35**, 124 (1980).
- ⁵ Leistner S., Wagner G., Hentschel K., Z. Chem. **20**, 143 (1980).
- ⁶ Leistner S., Wagner G., Strohscheidt Th., Pharmazie **35**, 293 (1980).
- ⁷ Leistner S., Wagner G., Iffland E., Z. Chem. **12**, 289 (1972).
- ⁸ Leistner S., Wagner G., Z. Chem. **13**, 428 (1973).
- ⁹ König H. B., Siefken W., Offe H. A., Chem. Ber. **87**, 825 (1954).
- ¹⁰ Leistner S., Universität Leipzig, Dissertation B 1980.
- ¹¹ Garmatter J., Siegrist A. E., Helv. Chim. Acta **1974**, 945.
- ¹² Franz. Pat. 1353152; C. A. **61**, 665 e (1964).
- ¹³ Bülow C., Bozenhardt C., Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 4789 (1909).
- ¹⁴ Thode C., J. prakt. Chem. **69**, 92 (1904).