

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 74–79 (1987)

Untersuchungen an 1,3-Thiazinen, 37. Mitt.¹⁾

Umsetzungen NH-acider Tetrahydro-1,3-thiazinderivate mit Sulfensäure- und Sulfonsäurechloriden

Wolfgang Hanefeld* und Hans-Jürgen Staude²⁾Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6,
D-3550 Marburg

Eingegangen am 18. Dezember 1985

Aus 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazin-2,4(3*H*)-dionen **1** in Gegenwart von Triethylamin bzw. aus den Natriumsalzen von **1**, **3**, wurden mit Sulfensäurechloriden *N*-Sulfonylthiazine **2** erhalten. Die 2-Thioxo-tetrahydro-4*H*-1,3-thiazin-4-one **4** wurden dagegen am Schwefel sulfonyliert zu **5**, die sich hydrolytisch leicht zu **1** zersetzen. Eine *N*-Sulfonylierung gelang nur mit Methansulfonylchlorid zu **13**.

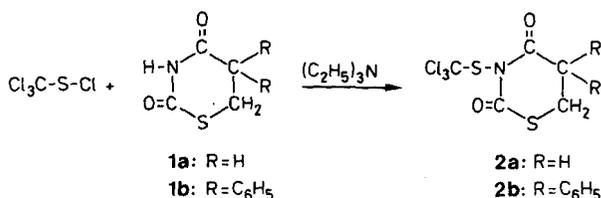
Investigations on 1,3-Thiazines, XXXVII¹⁾; Reactions of NH-acidic Tetrahydro-1,3-thiazine Derivatives with Sulfenic and Sulfonic Acid Chlorides

N-sulfonyl derivatives were obtained from 5,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazine-2,4(3*H*)-diones **1** and sulfenic acid chlorides in the presence of triethylamine or from the sodium salts of **1**, **3**. 2-Thioxo-tetrahydro-4*H*-1,3-thiazine-4-ones **4** were on the other hand sulfonylated at sulfur to **5** which was easily cleaved hydrolytically to **1**. *N*-Sulfonylation was only achieved with methane sulfonyl chloride to yield **13**.

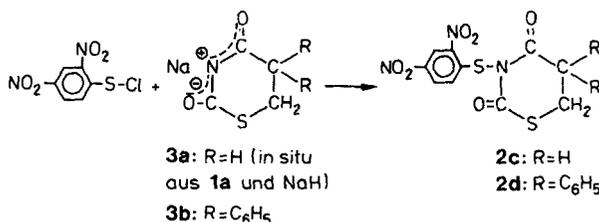
Nach unseren in der letzten Arbeit¹⁾ beschriebenen N–N-Verknüpfungen an NH-aciden 1,3-Thiazinderivaten wurde die Möglichkeit geprüft, S–N-Verknüpfungen in 3-Stellung von „NH-Thiazinen“ vorzunehmen. Wir haben zunächst Sulfonylierungsversuche durchgeführt, da hierfür bereits ein Beispiel, die Umsetzung von Trichlormethansulfonylchlorid mit 5,6-Dihydro-2*H*-1,3-thiazin-2,4(3*H*)-dion (**1a**) zu 3-Trichlormethylthio-5,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazin-2,4(3*H*)-dion (**2a**) existierte, das antibakterielle Eigenschaften besitzt³⁾.

Wir konnten **1b**, das 5,5-Diphenyl-analoge zu **1a**, in Gegenwart von Triethylamin mit Trichlormethansulfonylchlorid zu einem entsprechenden Produkt **2b** umsetzen. Bei den Umsetzungen von **1a** und **1b** mit 2,4-Dinitrobenzolsulfonylchlorid wurden in Gegenwart von Triethylamin keine Sulfonylierungsprodukte gebildet. Hier mußten die Natrium-thiazinate **3** eingesetzt werden, um die *N*-sulfonylierten Thiazine **2c** und **2d** zu bekommen. Einen anderen Verlauf nahmen Sulfonylierungen an den 2-Thioxo-thiazinen **4**, wo Angriff auf das Schwefelatom unter Bildung der Disulfidstrukturen **5** erfolgte. Aus Trichlormethansulfonylchlorid und **4a** wurde ein bereits an der Luft zersetzliches Produkt **5a** gebildet, woraus hydrolytisch **1a** resultierte. **4b** ergab dagegen ein isolierbares 5,5-Diphenyl-2-trichlormethyl-disulfanyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-thiazin-4-on (**5b**), das erst durch Erhitzen mit verdünnter Salzsäure zu **1b** hydrolysiert wurde. **1b** wurde ebenfalls durch Erhitzen von **5b** in Methanol gebildet. Bei der Hydrolyse von **5b**

wurde neben **1b** ein gelbes, halogen- und schwefelhaltiges Öl durch Destillation isoliert, das bisher jedoch noch nicht eindeutig charakterisiert werden konnte. Aus den Umsetzungen von 2,4-Dinitrobenzolsulfonylchlorid mit den Thallium(I)-thiazinaten **6** ließ sich aus **6b** ein Produkt **7b** erhalten, dessen spektroskopischen Daten es als S-Sulfonylierungsprodukt auswies gegenüber einem denkbaren N-Sulfonylierungsprodukt **8**: **7b** zeigt im ^{13}C -NMR-Spektrum neben dem C_4 -Carbonylsignal bei 174.9 ppm ein noch weiter tieffeldverschobenes Signal bei 180.8 ppm, das dem C_2 zugeordnet wird. Die Struktur **8** sollte hier ein $\text{C}=\text{S}$ -Signal zeigen, das nach unseren Erfahrungen mit 4-Oxo-2-thioxo-1,3-thiazinen bei 190–200 ppm zu erwarten wäre. Mit **6a** gab es kein sulfonyliertes Produkt **7a**, sondern das über eine Disulfidbrücke verknüpfte, dimere Thiazin **9** neben Bis(2,4-dinitrophenyl)-disulfan (**10**), das durch Schmelzpunkt⁴⁾ und Massenspektrum ($m/e = 398$ (1.8 % M^+)) identifiziert wurde. Bei **9** wurde im ^{13}C -NMR-Spektrum mit 183.5 für das C-2 eine ähnliche chemische Verschiebung gefunden wie bei **7b**. Zur Bildung von **9** und **10** kann angenommen werden, daß zunächst ein S-Sulfonylierungsprodukt **7a** entsteht, dessen unsymmetrische Disulfidstruktur bei thermischer Belastung in die beiden symmetrischen Disulfide **9** und **10** zerfällt.

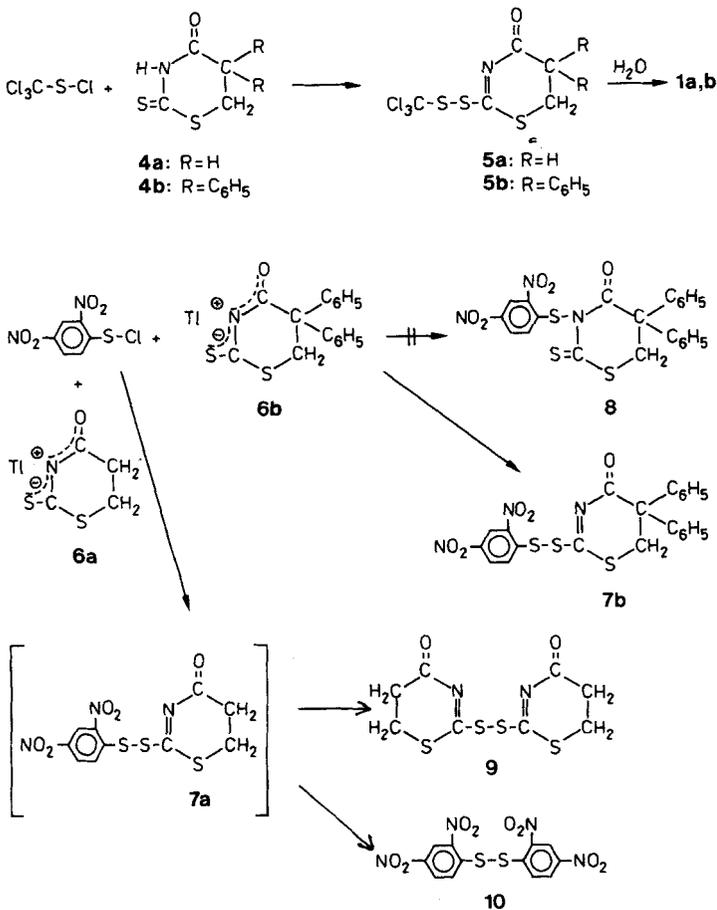


Schema 1: Umsetzungen von Thiazin-2,4-dionen **1** bzw. Thiazinaten **3** mit Sulfonylchloriden



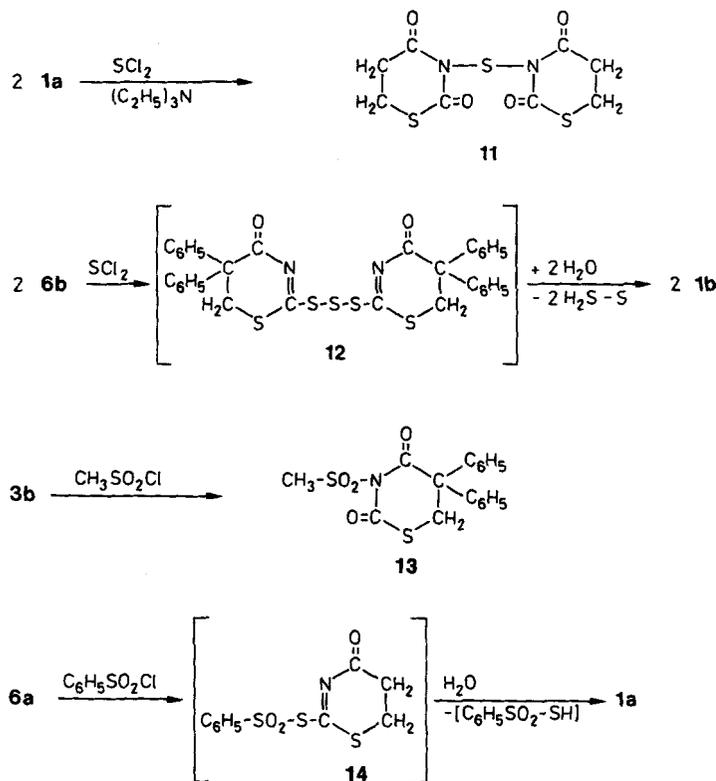
Schema 2: Umsetzungen von 2-Thioxo-4-oxo-thiazinen **4** bzw. Thiazinaten **6** mit Sulfonylchloriden.

Durch Umsetzungen mit Schwefeldichlorid wurde versucht, zu über Schwefel verbrückten dimeren Thiazinen zu kommen. Hierbei reagierte **1a** in Gegenwart von Triethylamin zum 3,3'-Thio-di(5,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazin-2,4(3*H*)-dion (**11**), während **1b** unter gleichen Bedingungen kein definiertes Produkt ergab. Bei der Umsetzung des Thalliumthiazinats **6b** ließ sich zwar Thalliumchlorid in quantitativer Ausb. als Zeichen der erfolgten Umsetzung isolieren, nicht jedoch ein schwefelverbrücktes Produkt **12**, sondern das 2,4-Dioxo-thiazin **1b**, dessen Bildung auf spontane Hydrolyse des intermediär gebildeten Trisulfans **12** zurückgeführt wird.



Schema 3: Reaktionen von „NH-Thiazinen“ mit Schwefeldichlorid

Bei weiteren Versuchen, „NH-Thiazine“ mit Sulfonsäurechloriden zu sulfonylieren, konnte nur aus der Umsetzung von **3b** mit Methansulfonylchlorid in geringer Ausb. das Sulfonylierungsprodukt **13** isoliert werden, während **1a** in Gegenwart von Natriumhydrid mit Methansulfonylchlorid nicht zum entsprechenden Produkt reagierte. Auch die Thallium-thiazinate **6** reagierten nicht. Während die Umsetzung von **3b** mit Benzolsulfonylchlorid nur ein auch chromatografisch nicht trennbares Gemisch ergab, wurde aus der Umsetzung von **6a** das 2,4-Dioxothiazin **1a** isoliert, das durch spontane Hydrolyse aus dem intermediär gebildeten S-Sulfonylierungsprodukt **14** entstanden sein dürfte.



Schema 4: Reaktionen von „NH-Thiazinen“ mit Sulfonylchloriden

Auch bei Versuchen, mit Thionylchlorid und z. B. **4b** zum über SO_2 verbrückten dimeren Thiazinderivat zu kommen, erhält man, wie mit Schwefeldichlorid, lediglich das Desulfurierungsprodukt **1b**⁵⁾.

Experimenteller Teil

Geräte¹⁾

5,5-Diphenyl-3-trichlormethylthio-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion (2b): 0.9 g (3 mmol) 5,5-Diphenyl-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion (**1b**)⁶⁾ werden unter Erwärmen in 40 ml Toluol gelöst, mit 0.5 g (5 mmol) Triethylamin versetzt, auf 40° gekühlt und mit 0.7 g (4 mmol) Trichlormethylsulfenylchlorid versetzt. Nach 30 min Erhitzen wird Triethylammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat mit Petrolether gekühlt. Farblose Kristalle, Schmp. 161–162° (Dichlormethan/Petrolether), Ausb. 54 % d. Th. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}_2$ (432.8) Ber. N 3.2 S 14.8 Cl 24.6 Gef. N 3.1 S 15.0 Cl 24.8 · IR: 1730 (C=O), 1540 cm^{-1} (C=N).

3-(2,4-Dinitrophenylthio)-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion (**2c**): 0.78 g (6 mmol) 5,6-Dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion (**1a**)⁷⁾ und 0.2 g (8 mmol) 80proz. Natriumhydrid werden in 30 ml Toluol suspendiert und eine Lösung von 1.4 g (6 mmol) 2,4-Dinitrobenzolsulfonylchlorid in 75 ml Toluol zugegibt. Nach 12 h Erhitzen wird ein brauner Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und mit Petroläther versetzt. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 218–223° (Dichlormethan), Ausb. 31 % d. Th. C₁₀H₇N₃O₆S₂ (329.3) Ber. N 12.8 S 19.5 Gef. N 12.7 S 19.3 · IR: 1730 (4-C=O), 1680, 1660 (2-C=O), 1530, 1350 cm⁻¹ (NO₂).

3-(2,4-Dinitrophenylthio)-5,5-diphenyl-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion (**2d**): 0.6 g (2 mmol) Natrium-(2,4-dioxo-5,5-diphenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-2,4(3H)-thiazinat (**3b**)¹⁾ werden in 50 ml Toluol suspendiert und mit 0.46 g (2 mmol) 2,4-Dinitrobenzolsulfonylchlorid 1 h bei 20° gerührt. Nach Abfiltrieren eines dunklen Niederschlages wird das Filtrat eingeeengt. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 236° (Ethanol), Ausb. 8 % d. Th. C₂₂H₁₅N₃O₆S₂ (481.5) Ber. N 8.7 S 13.3 Gef. N 8.6 S 13.3 · IR: 1720 (4-C=O), 1650 (2-C=O), 1530, 1350 cm⁻¹ (NO₂). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 172.5 (s; 4-C=O), 168.9 (s; 2-C=O) 146.2–121.5 (2 C₆H₅, C₆H₃), 58.9 (s; C-5), 31.2 (t; CH₂). MS (70 eV, 190°): m/e = 481 (0.06 % M⁺), 212 (12 % (C₆H₅)₂C-CH₂), 211 (17 %), 181 (15 %), 180 (100 % (C₆H₅)₂C=CH₂), 179 (50 %), 178 (39 %), 166 (19 % Fluoren), 165 (80 % Fluorenyl), 89 (31 %), 77 (18 % C₆H₅), 76 (19 %).

Umsetzung von 2-Thioxo-tetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-on (**4a**) mit Trichlormethansulfonylchlorid

2.94 g (0.02 mol) **4a**⁸⁾ werden in 50 ml Toluol tropfenweise mit 3.7 g (0.02 mol) Trichlormethansulfonylchlorid versetzt, dann 30 min erhitzt. Nach Kühlen 3.7 g hellbraune Kristalle (Ausb. 62 % d. Th., Schmelzverhalten: 88–104° (Zers.), die nach IR (keine NH-Bande, C=O-Bande bei 1710 cm⁻¹) 2-Trichlormethyl-disulfonyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-4-on (**5a**) darstellen dürften. **5a** zersetzt sich an der Luft rasch zu **1a**.

5,5-Diphenyl-2-trichlormethyl-disulfonyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-4-on (**5b**)

6.0 g (0.02 mol) 5,5-Diphenyl-2-thioxotetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-on (**4b**)⁹⁾ werden in 50 ml Benzol mit 3.8 g (0.02 mol) Trichlormethansulfonylchlorid 30 min erhitzt. Beim Kühlen farblose Kristalle, Schmp. 183–185°, Ausb. 93 % d. Th. C₁₇H₁₂Cl₃NOS₃ (448.9) Ber. Cl 23.7 N 3.1 S 21.4 Gef. Cl 23.3 N 3.1 S 20.9 · IR: 1720 (C=O), 1530 cm⁻¹ (C=N). Hydrolyse von **5b** zu **1b**: 4.5 g (0.01 mol) **5b** werden mit 20 ml 12.5proz. Salzsäure unter Zusatz von soviel Dioxan erhitzt, daß gerade Lösung erfolgt. Nach 1 h hat sich ein rotes Öl abgesetzt. Nach Dekantieren der überstehenden Phase wird der zähe, feste Rückstand mit 50 ml Wasser gewaschen und in Chloroform gelöst. Nach Abfiltrieren von etwas Schwefel durch Petrolätherzusatz Kristalle von **1b**, Schmp. 182–183°, Ausb. 88 % d. Th. (Lit.⁶⁾: Schmp. 181–183°, Ausb. durch CrO₃-Oxidation von **4b** 70 % d. Th.). Nach Einengen des Filtrats wird der Rückstand zu einem gelblichen, teilweise erstarrenden Öl destilliert bei 80–100°/50 Torr, das jedoch analytisch nicht eindeutig zu charakterisieren ist.

2-(2,4-Dinitrophenyldisulfonyl)-5,5-diphenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-4-on (**7b**)

0.64 g (2 mmol) Thallium(I)-(5,5-diphenyl-4-oxo-2-thioxo-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-2,4(3H)-thiazinat (**6b**)¹⁾ und 0.46 g (2 mmol) 2,4-Dinitrobenzolsulfonylchlorid werden in 50 ml Toluol 3 d bei 20° gerührt. Nach Kühlen wird ein Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und Petroläther zugesetzt. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 198–201° (Zers.) (Dichlormethan), Ausb. 30 % d. Th. C₂₂H₁₅N₃O₅S₃ (497.6) Ber. C 53.1 H 3.0 N 8.5 S 19.3 Gef. C 53.6 H 3.2 N 8.3 S 19.4 · IR: 1700 (C=O), 1510, 1340 cm⁻¹ (NO₂). - ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 180.8 (s; C-2), 174.9 (s; 4-C=O), 145.9–121.4 (2 C₆H₅, C₆H₃), 52.2 (s; C-5), 35.8 (t; CH₂). - MS (70 eV, 210°): m/e = 299 (7 % **4b**), 212 (13 % (C₆H₅)₂C-CH₂), 211 (19 %), 200

(8 % 2,4-(NO₂)₂-C₆H₃SH), 181 (16 %), 180 (100 % (C₆H₅)₂C=CH₂), 179 (41 %), 178 (27 %), 166 (12 % Fluoren), 165 (55 % Fluorenyl), 91 (18 %), 89 (29 %) 77 (15 % C₆H₅).

Umsetzung von Thallium(I)-(4-oxo-2-thioxo-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-2-yl)sulfid (6a) mit 2,4-Dinitrobenzolsulfenylchlorid

1.75 g (5 mmol) **6a**¹⁾ und 1.2 g (5 mmol) 2,4-Dinitrobenzolsulfenylchlorid werden 12 h in 50 ml Toluol gerührt. Thallium(I)-chlorid (100 % d. Th.) wird abfiltriert und das Filtrat eingeeignet. Mit Dichlormethan blaßgelbe Kristalle von Bis(4-oxo-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-2-yl)disulfid (**9**), Schmp. 142–145°, Ausb. 21 % d. Th. C₈H₈N₂O₂S₄ (292.4) Ber. N 9.6 S 43.9 Gef. N 9.2 S 43.2 · IR: 1705 (C=O), 1610 cm⁻¹ (C=N). – ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 183.5 (s; 2 C-2), 173.6 (s; 2 C=O), 28.5, 26.9 (2t; 2 C-5, 2 C-6). Aus dem Filtrat wird Bis(2,4-dinitrophenyl)-disulfan (**10**) isoliert und durch Schmelzpunktvergleich⁴⁾ und MS (398, 1.8 % M⁺) identifiziert.

Bis(2,4(3H)-dioxo-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-3-yl)sulfid (11)

0.6 g (5 mmol) **1a** und 0.5 g (5 mmol) Triethylamin werden in 30 ml THF mit 0.25 g (2.5 mmol) Schwefeldichlorid versetzt. Nach exothermer Reaktion und 15 min Rühren wird ein farbloser Niederschlag abfiltriert, der Triethylammoniumchlorid und das Produkt enthält, das durch Waschen mit Wasser, dann mit Aceton gereinigt wird. Schmp. 158–159°, Ausb. 55 % d. Th. C₈H₈N₂O₄S₃ (292.4) Ber. N 9.6 S 32.9 Gef. N 9.3 S 32.8 · IR: 1730 (4-C=O), 1615 cm⁻¹ (2-C=O).

3-Methylsulfonyl-5,5-diphenyl-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-2,4(3H)-dion (13)

0.64 g (2 mmol) **3b** und 0.07 g (6 mmol) Methansulfonylchlorid werden in 30 ml Toluol 2 d erhitzt, Natriumchlorid abfiltriert und aus dem Filtrat eine Mischung von **13** und **1b** erhalten, die niederdruckchromatografisch getrennt wird (Dichlormethan). Farblose Kristalle, Schmp. 203–205°, Ausb. 7 % d. Th. C₁₇H₁₅NO₄S₂ (361.5) Ber. C 56.5 H 4.2 N 3.9 S 17.7 Gef. C 55.9 H 4.1 N 3.6 S 17.5 · IR: 1740 (4-C=O), 1670 (2-C=O), 1385 cm⁻¹ (SO₂). – ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.4–7.2 (m; 2 C₆H₅), 3.8 (s; CH₂), 3.6 (s; CH₃).

Literatur

- 1 36. Mitt.: W. Hanefeld und H.-J. Staude, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 67 (1987).
- 2 Teilweise Bestandteil der geplanten Dissertation H.-J. Staude.
- 3 Roussel-Uclaf, Franz.-Pat. 2301367, 12. 2. 1969; C. A. 75, 36086 (1971).
- 4 J. Teppema und L. B. Sebrell, J. Am. Chem. Soc. 49, 1755 (1927).
- 5 W. Hanefeld, Pharm. Ztg. 130, 148/48 (1985).
- 6 W. Hanefeld, Pharm. Ztg. 128, 1242 (1983).
- 7 C. M. Hendry, J. Am. Chem. Soc. 80, 973 (1958).
- 8 T. L. Gresham, J. E. Jansen und F. W. Shaver, J. Am. Chem. Soc. 70, 1001 (1948).
- 9 W. Hanefeld, G. Glaeske und P. Schulze-Weisschu, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 587 (1981).