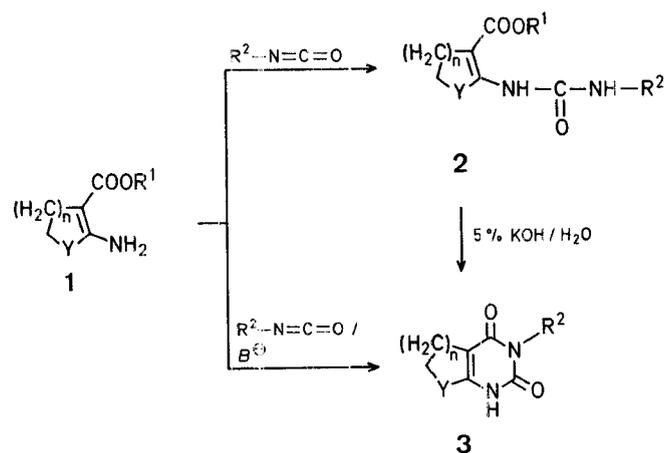


### Heterocyclische $\beta$ -Enaminoester; 35<sup>1</sup>. Heteroanellierte Uracile mittels Chlorosulfonyl-isocyanat und sulfonyl-analoge Uracile mittels Sulfamidsäure-chloriden

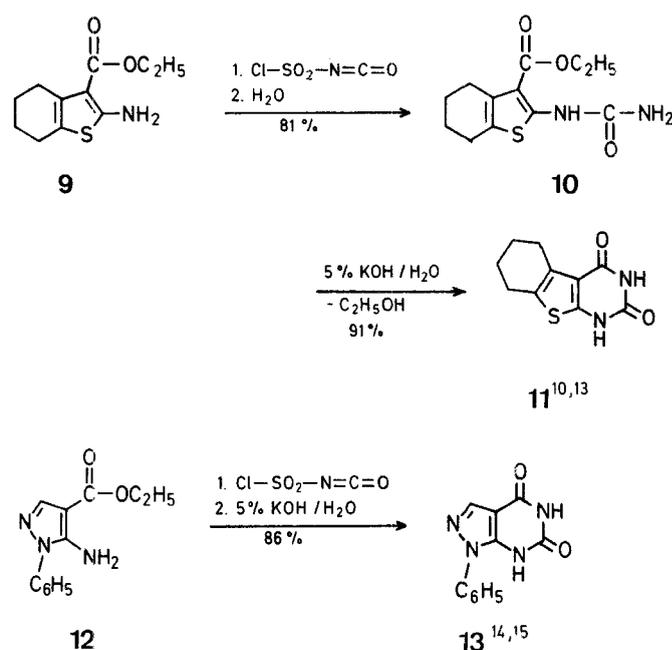
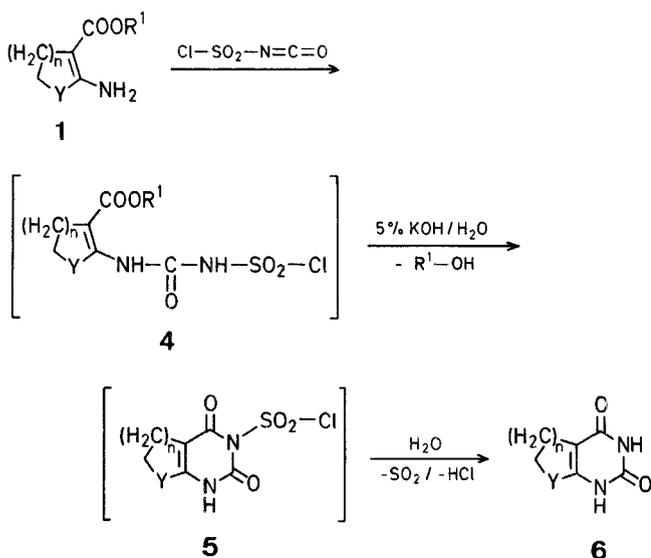
Heinrich WAMHOFF\*, Mümtaz ERTAS

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1, Bundesrepublik Deutschland

Funktionelle C—N-Bausteine, wie z. B. Isocyanate, Imid-säure-ester und *O*-Alkylactime ("Lactim-ether") reagieren mit heterocyclischen  $\beta$ -Enaminoestern zu einer Vielzahl hetero-anellierter Pyrimidine<sup>2</sup>. Hierbei reagieren Isocyanate meist exotherm zu den intermediären Harnstoffen, die sodann mit wäßrigen Basen zum ankondensierten Uracil-Ring cyclisieren. Die leicht isolierbaren Harnstoffe **2** können auch sogleich zu den Uracilen **3** weiterverarbeitet werden. In einem Schritt gelangt man zu den Endprodukten, wenn man in einer Dreikomponenten-Reaktion heterocyclische  $\beta$ -Enaminoester, Isocyanat und eine organische bzw. anorganische Base zur Reaktion bringt<sup>3</sup>.

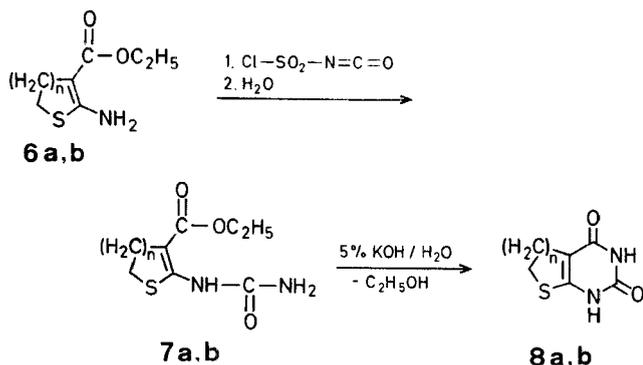


Mit Chlorosulfonyl-isocyanat<sup>4</sup> lassen sich in analoger Weise die Cyclisierungsprodukte **5** und nach deren Hydrolyse die in 1- und 3-Stellung unsubstituierten hetero-anellierten Uracile **6** erwarten. Verbindungen dieses Typs beanspruchen breites Interesse als Wirkstoffe.



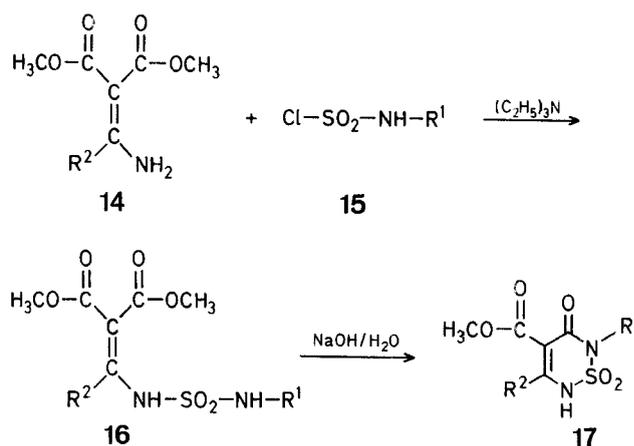
Chlorosulfonyl-isocyanat reagiert mit enolisierbaren Ketonen zu 1,3-Oxazin-Derivaten; durch weitere Reaktion mit Ammoniak entstehen Uracile<sup>5</sup>. Mit *N,N*-disubstituierten Enaminen findet glatte Addition am elektronenreichen  $\beta$ -C-Atom statt<sup>6</sup>; mit 2-Aminobenzophenonen entstehen Chinazolon-Derivate<sup>7</sup>. Umsetzungen von Chlorosulfonyl-isocyanat mit Enaminoestern und heterocyclischen  $\beta$ -Enaminoestern sind noch nicht beschrieben worden. Die Übertragung der mit Harnstoff in der Schmelze durchgeführten Heterocyclisierung zu 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolinen<sup>8</sup> auf andere Systeme wurde nur vereinzelt berichtet<sup>9</sup>. Das Thieno[2,3-*d*]pyrimidin-Derivat **11**<sup>10</sup> wurde sowohl durch Einwirkung von Phosgen auf 2-Amino-3-aminocarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen<sup>11</sup> als auch durch Erhitzen von 3-Aminocarbonyl-2-ethoxycarbonylamino-1-benzothiophen erhalten<sup>10</sup>.

Wir haben gefunden, daß die Enaminoester **6a, b, 9** und **11** mit Chlorosulfonyl-isocyanat in einfacher, rascher und exothermer Reaktion die Harnstoff-Addukte **7a, b** und **10** ergeben. Letztere werden in wäßrigem Alkali glatt in die 1,3-unsubstituierten Uracile **8a, b, 11** und **13** übergeführt. Die als Zwischenprodukt anzunehmenden *N*-Chlorosulfonylharnstoffe konnten aufgrund der bekannt hohen Abspaltungstendenz der  $\text{SO}_2\text{Cl}$ -Gruppe nicht isoliert werden.



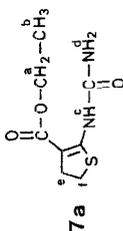
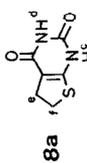
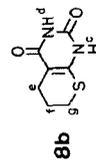
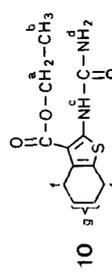
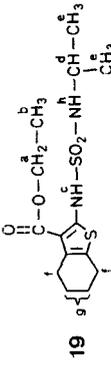
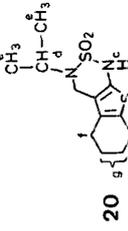
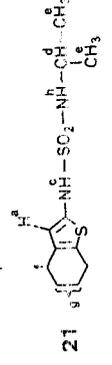
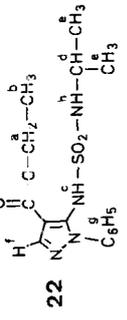
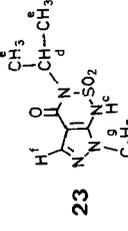
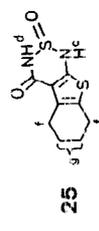
**a**  $n = 1$   
**b**  $n = 2$

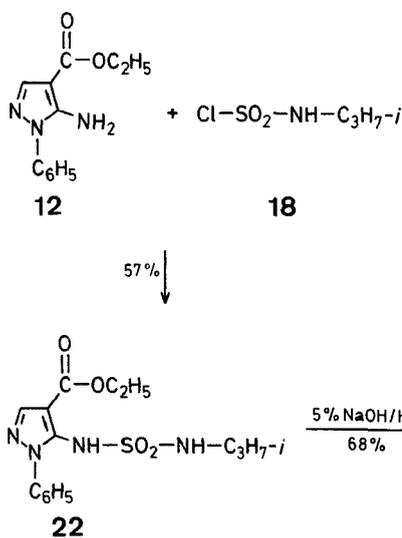
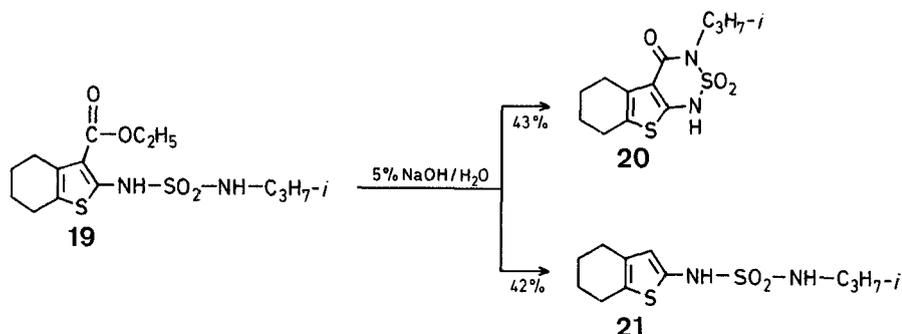
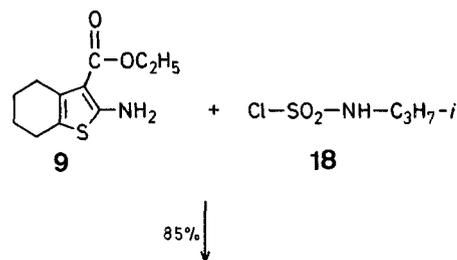
Die Produkte **8a, b, 11** und **13** sind hochschmelzende Verbindungen mit geringer Löslichkeit in organischen Solventien. Der besondere Vorteil ihrer Herstellung mittels Chlorosulfonyl-isocyanat liegt in den durchweg milden Reaktionsbedingungen sowie in der einfachen Aufarbeitung im Vergleich zu den bekannten Synthesen. Als Diacylamino-Verbindungen zeigen die Produkte **8a, b, 11** und **13** im I. R.-Spektrum zwei typische Carbonyl-Banden bei  $\nu = 1700$  und  $1640 \text{ cm}^{-1}$ <sup>12</sup>. Ähnlich der Heterocyclisierungsreaktion mit Isocyanaten<sup>2</sup> lassen sich auch Alkylsulfamid-chloride<sup>16</sup> (**15**) als bifunktionelle S—N-Bausteine mit Enaminoestern (**14**) zum Aufbau von Sulfonyl-Analogen der Uracile einsetzen, wobei (*via* Sulfamide **16**) z. B. Heterocyclen vom Typ der 4-Oxo-3,4-dihydro-1*H*-2,1,3-thiadiazin-2,2-dioxide **17** entstehen<sup>17,18</sup>.



Nach diesem Prinzip entstehen aus den Enaminoestern **9** und **12** bei Einwirkung von *N*-Isopropylsulfamidsäure-chlorid (**18**) in Gegenwart von Triethylamin die Sulfamide **19** bzw. **22**; Ringschluß mittels wäßrigem Natriumhydroxid ergibt dann die beiden 3-Isopropyl-4-oxo-substituierten neuen Ringsysteme 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-1*H*-[1-benzothiophen-[2,3-*d*]-2,1,3-thiadiazin-2,2-dioxid (**20**) bzw. (7-Phenyl)-1,2,3,4-Tetrahydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-2,1,3-thiadiazin-2,2-dioxid (**23**). In einer Nebenreaktion wird im ersten Fall durch partielle Hydrolyse und Decarboxylierung der Ester-Gruppe in **19** das Sulfamid **21** gebildet.

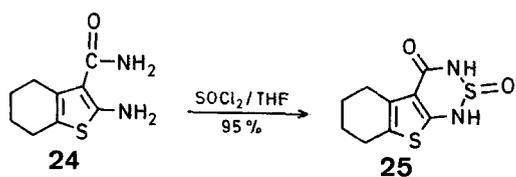
Tabelle. IR- und <sup>1</sup>H-N.M.R.-Daten der Verbindungen 7a, 8a, b, 10, 19–23 und 25

Verbindung	<sup>1</sup> H-N.M.R. (Solvens/TMS <sub>int</sub> ) δ [ppm] (J [Hz])										
	I.R. (KBr) ν [cm <sup>-1</sup> ]	C=O	Solvens	H <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>h</sup>
 7a	3410, 3330, 3220	1690, 1650	DMSO-d <sub>6</sub>	4.14 (q) (8)	1.22 (t) (8)	10.29 (s)	7.04 (s)	–	–	–	–
 8a	3200, 3100	1700, 1640	DMSO-d <sub>6</sub>	–	–	11.51 (s)	10.80 (s)	2.89 (t) (8)	3.43 (t) (8)	–	–
 8b	3140, 3080	1710, 1640	DMSO-d <sub>6</sub>	–	–	11.04 (s)	10.93 (s)	2.31 (t) (6)	1.73–2.1 (m)	2.93–3.22 (m)	–
 10	3420, 3340, 3260	1680, 1650	DMSO-d <sub>6</sub>	4.24 (q) (7)	1.29 (t) (7)	10.22 (s)	6.93 (s)	–	2.38–2.78 (m)	1.49–1.89 (m)	–
 19	3330, 3260, 3140	1655	CDCl <sub>3</sub>	4.30 (q) (7)	1.33 (t) (7)	10.20 (s)	3.58 (oct) (7)	1.13 (d) (7)	2.44–2.88 (m)	1.62–1.93 (m)	4.75 (d) (7)
 20	3100	1670	CDCl <sub>3</sub>	–	–	a)	5.00 (sept) (7)	1.53 (d) (7)	2.55–3.00 (m)	1.69–2.00 (m)	–
 21	3260	–	CDCl <sub>3</sub>	6.55 (s)	–	a)	3.61 (oct) (7)	1.24 (d) (7)	2.33–2.77 (m)	1.60–2.00 (m)	4.61 (d) (7)
 22	3400, 3260	1680	CDCl <sub>3</sub>	4.33 (q) (7)	1.38 (t) (7)	a)	3.49 (oct) (7)	1.11 (d) (7)	8.03 (s)	7.38–7.78 (m)	4.73 (d) (7)
 23	3250	1700	CDCl <sub>3</sub>	–	–	7.04 (d) (7)	3.20 (sept) (7)	1.15 (d) (7)	8.05 (s)	7.38–7.78 (m)	–
 25	3380, 3180	1640	DMSO-d <sub>6</sub>	–	–	7.73 (s)	6.53 (s)	–	2.33–2.89 (m)	1.44–2.00 (m)	–



Die Verbindungen **20** und **23** beanspruchen als Analoga des post-emergence Herbizids Bentazon (Basagran<sup>®</sup>)<sup>19</sup> besonderes Interesse als potentielle Wirkstoffe; die biologische Prüfung ergab jedoch nur eine abgestufte Aktivität.

Analog zur Reaktion mit Phosgen<sup>10</sup> ergibt die Reaktion von **24** mit Thionylchlorid in hoher Ausbeute das [1]-Benzothieno[2,3-*d*]-2,1,3-thiadiazin-Derivat **25**, welches im Gegensatz zu den obigen Uracilen gelb gefärbt ist, einen relativ niedrigen Schmelzpunkt besitzt und in polaren Solventien gut löslich ist.



Schmelzpunkte: nicht korrigiert.

Mikroanalysen: Analytische Abteilung des Instituts. (siehe Adresse).

Massen-Spektren: MS-9 und MS-30 der AEI (Kratos).

I.R.-Spektren: Perkin-Elmer 157-G.

U.V.-Spektren: Cary-15 und Cary-17.

<sup>1</sup>H-N.M.R.-Spektren: Varian EM-360 und Bruker WH-90.

### Harnstoff-Derivate **7a** und **10** sowie anellierte Pyrimidin-Derivate **8a**, **b**, **11**, und **13**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung des Enaminoesters **6a**, **b**, **9** bzw. **12** (50 mmol) in absolutem Dichloromethan (150 ml) läßt man unter Rühren eine Lösung von Chlorosulfonyl-isocyanat (7 g, 50 mmol) in absolutem Dichloromethan (250 ml) tropfen. Anschließend rührt man noch 1 h bei Raumtemperatur und engt die Lösung ein.

Aufarbeitung A: Das Öl wird in Methanol/Wasser aufgenommen und der Niederschlag abfiltriert.

Aufarbeitung B: Das Öl bzw. die nach A isolierten Harnstoffe werden in einer 5%igen Lösung von Kaliumhydroxid in Wasser (100 ml) 1 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen säuert man mit konzentrierter Salzsäure an, isoliert das ausgefallene Produkt und kristallisiert es um.

**2-Aminocarbonylamino-3-ethoxycarbonyl-4,5-dihydrothiophen (7a)**: Farblose Kristalle aus Methanol; Ausbeute: 7.8 g (72%); F: 211 °C.

$C_{18}H_{12}N_2O_3S$  ber. C 44.43 H 5.59 N 12.95  
(216.6) gef. 44.32 5.70 13.02

M.S.:  $m/e = 216 (M^+)$ .

**2,4-Dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrothieno[2,3-*d*]pyrimidin (8a)**: Hergestellt aus 2-Aminocarbonylamino-3-ethoxycarbonyl-4,5-dihydrothiophen (**7a**; 4.35 g, 20 mmol) mit Aufarbeitung A; Ausbeute: 2.5 g (74%); aus Eisessig farblose Nadeln, F. 346 °C.

$C_6H_6N_2O_2S$  ber. C 42.34 H 3.55 N 16.46  
(170.2) gef. 42.06 3.57 16.15

M.S.:  $m/e = 170 (M^+)$ .

**2,4-Dioxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-thiopyrano[2,3-*d*]pyrimidin (8b)**: Hergestellt aus 2-Aminocarbonylamino-3-ethoxycarbonyl-5,6-dihydro-4H-thiopyran (**7b**; 9.35 g, 50 mmol); Ausbeute: 3.7 g (41%), aus Eisessig farblose Nadeln, F. 312 °C (Zers.).

$C_7H_8N_2O_2S$  ber. C 45.64 H 4.38 N 15.21  
(184.2) gef. 45.12 4.24 14.98

**2-Aminocarbonylamino-3-ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen (10)**: Hergestellt aus 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen (**9**; 11.2 g, 50 mmol) mit Aufarbeitung B; Ausbeute: 10.9 g (81%); farblose Kristalle aus Methanol, F: 226 °C.

$C_{12}H_{16}N_2O_3S$  ber. C 53.71 H 6.01 N 10.44  
(268.3) gef. 53.56 5.99 10.23

M.S.:  $m/e = 268 (M^+)$ .

**2,4-Dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-[1]-benzothieno[2,3-*d*]pyrimidin (11)**: Hergestellt aus Verbindung **10** (10.86 g, 40.5 mmol) mit Aufarbeitung A; Ausbeute: 8.2 g (91%); aus Eisessig farblose Kristalle, F: 321 °C (Lit.<sup>19</sup>, F: 316–319 °C; Lit.<sup>13</sup>, F: 321 °C).

**4,6-Dioxo-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (13)**: Hergestellt aus 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-1-phenylpyrazol (**12**; 11.5 g, 50 mmol) und Chlorosulfonyl-isocyanat (7 g, 50 mmol) ohne Isolierung des intermediären Harnstoff-Derivates mit Aufarbeitung B; Ausbeute: 9.8 g (86%); aus Eisessig farblose Kristalle, F: 298–300 °C (Lit.<sup>14</sup>, F: 297–298 °C; Lit.<sup>15</sup>, F: 320 °C).

$C_{11}H_8N_4O_2$  ber. C 58.00 H 3.53 N 24.60  
(228.2) gef. 58.30 3.59 24.76

**Sulfamid-Derivate 19 bzw. 22:**

Zu einer Lösung des Enaminoesters **9** bzw. **12** (50 mmol) in Benzol (200 ml) gibt man Triethylamin (8 ml) und läßt dazu unter Rühren bei 80°C *N*-Isopropylsulfamid-säure-chlorid (**18**; 9.46 g, 60 mmol) tropfen. Anschließend erhitzt man das Gemisch 1 h zum Rückfluß. Nach dem Abkühlen filtriert man das Triethylamin-hydrochlorid ab, wäscht das Filtrat mit Wasser (30 ml), trocknet es mit Natriumsulfat, und zieht das Solvens ab. Das zurückbleibende rohe Produkt **19** bzw. **22** wird aus Ethanol umkristallisiert.

*3-Ethoxycarbonyl-2-isopropylamino-sulfonylamino-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen (19)*; Ausbeute: 85%; farblose Kristalle, F: 87°C.

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> ber. C 48.53 H 6.40 N 8.08  
(346.5) gef. 48.58 6.47 7.90

M.S.: *m/e* = 346 (M<sup>+</sup>).

U.V. (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 310, 250 nm (3.83, 3.85).

*4-Ethoxycarbonyl-5-isopropylamino-sulfonylamino-1-phenylpyrazol (22)*; Ausbeute: 57%; farblose Kristalle, F: 72–74°C.

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S ber. C 51.13 H 5.72  
(352.4) gef. 51.57 5.63

M.S.: *m/e* = 352 (M<sup>+</sup>).

U.V. (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 317, 248 nm (3.87, 3.92).

**3-Isopropyl-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-[1]-benzothieno[2,3-d]-2,1,3-thiadiazin-2,2-dioxid (20):**

Sulfamid **19** (12 g, 34 mmol) wird in wäßrigem 5%igem Kaliumhydroxid (100 ml) 1 h zum Sieden erhitzt. Nach Kühlung in Eiswasser wird mit Eisessig neutralisiert und das ausgefallene 2-(*Isopropylaminosulfonylamino*)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen (**21**) abfiltriert; Ausbeute: 4.0 g (42%); gelbliche Kristalle aus Ether, F: 117°C.

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> ber. C 48.16 H 6.61  
(274.3) gef. 47.82 6.48

M.S.: *m/e* = 274 (M<sup>+</sup>).

U.V. (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 258 nm (3.82).

Das Filtrat wird mit konzentrierter Salzsäure bis zu pH 1 angesäuert. Das ausgefallene Produkt **20** wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 4.5 g (43%); farblose Kristalle, F: 146°C.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> ber. C 47.98 H 5.37  
(300.4) gef. 47.56 5.21

M.S.: *m/e* = 300 (M<sup>+</sup>).

U.V. (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 302 (3.50), 250 nm (3.88).

**3-Isopropyl-4-oxo-7-phenyl-1,3,4,7-tetrahydropyrazolo[3,4-d]-2,1,3-thiadiazin (23):**

Hergestellt analog **20** aus Sulfamid **22** (3.52 g, 10 mmol); Ausbeute: 2.08 g (68%); aus Ethanol farblose Kristalle, F: 150°C.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S ber. C 50.97 H 4.60  
(306.3) gef. 50.60 4.55

M.S.: *m/e* = 306 (M<sup>+</sup>).

U.V. (CHCl<sub>3</sub>): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 300 (3.63), 252 nm (3.85).

**2,4-Dioxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-[1]-benzothieno[2,3-d]-2,1,3-thiadiazin-2-oxid (25):**

Zu einer Lösung von 2-amino-3-aminocarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen<sup>11</sup> (**24**; 1.96 g, 10 mmol) in absolutem Tetrahydrofuran (20 ml) läßt man unter Rühren Thionylchlorid (1.2 g, 10 mmol) tropfen. Der sich sogleich bildende Niederschlag wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen, und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 2.3 g (95%); gelbliches Kristallpulver, F: 187°C.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S ber. C 44.61 H 4.16 N 11.56  
(242.3) gef. 44.57 4.13 11.33

M.S.: *m/e* = 242 (M<sup>+</sup>).

*Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie, durch den Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen sowie durch die Bayer AG unterstützt. M. E. dankt der Konrad-Adenauer-Stiftung für ein Promotionsstipendium.*

Eingang: 27. September 1983  
(ergänzte Fassung: 2. April 1984)

\* Korrespondenz-Adresse.

<sup>1</sup> 34. Mitteil.: Z. T. Huang, H. Wamhoff, *Chem. Ber.* **117** 1926 (1984).

<sup>2</sup> Vgl. H. Wamhoff, *Lect. Heterocycl. Chem.* **5**, 61 (1980); *Adv. Heterocycl. Chem.* **38** (1985), im Druck; und dort zitierte Literatur.

<sup>3</sup> H. Wamhoff, L. Lichtenthäler, *Chem. Ber.* **111**, 2297 (1978).

<sup>4</sup> R. Graf, *Chem. Ber.* **89**, 1071 (1956).

Vgl. J. K. Rasmussen, A. Hassner, *Chem. Rev.* **76**, 389 (1976); und dort zitierte Literatur.

<sup>5</sup> J. K. Rasmussen, A. Hassner, *J. Org. Chem.* **38**, 2114 (1973).

<sup>6</sup> S. Hünig, K. Hübner, E. Benzing, *Chem. Ber.* **95**, 926 (1962).

<sup>7</sup> A. Kamal, K. R. Rao, P. B. Sattur, *Synth. Commun.* **10**, 799 (1980).

<sup>8</sup> P. Griess, *J. Prakt. Chem.* [2] **5**, 369 (1872); *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **11**, 1985 (1878).

<sup>9</sup> P. Schmidt, K. Eichenberger, M. Wilhelm, J. Druey, *Helv. Chim. Acta* **42**, 349 (1959).

M. Robba, P. Touzot, R. M. Riquelme, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **276**, 93 (1973).

F. Ishikawa et al., *J. Med. Chem.* **24**, 376 (1981).

<sup>10</sup> F. Sauter, *Monath. Chem.* **101**, 535 (1970).

<sup>11</sup> K. Gewalt, E. Schinke, H. Böttcher, *Chem. Ber.* **99**, 94 (1966).

<sup>12</sup> R. A. Abramovitch, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1413.

<sup>13</sup> H. K. Gakhar, P. M. Singh, A. Madan, N. Kumar, *Indian. J. Chem.* **16B**, 940 (1978); *C. A.* **91**, 39416 (1979).

<sup>14</sup> P. Schmidt, J. Druey, *Helv. Chim. Acta* **39**, 986 (1956).

<sup>15</sup> C. C. Cheng, R. K. Robins, *J. Org. Chem.* **23**, 852 (1958).

<sup>16</sup> J. Klock, K. Leschinsky, *J. Org. Chem.* **41**, 4028 (1976).

<sup>17</sup> J. Klock, K. Leschinsky, *J. Org. Chem.* **3**, 3824 (1978).

<sup>18</sup> H. Hansen, K. H. König, W. Rohr, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 950. Vgl. auch: M. Ledvina, J. Farkaš, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **49**, 840 (1984).

<sup>19</sup> A. Zeidler, A. Fischer, G. Scheurer, *Z. Naturforsch.* [b] **24**, 740 (1969).

A. Zeidler, A. Fischer, G. Weiss, *S. African Patent* 67/05164 (1968), BASF; *C. A.* **70**, 37847 (1969).

D. Mangold, K. H. König, G. Hamprecht, *German Patent (DOS)* 2357063 (1975), BASF; *C. A.* **83**, 131644 (1975).