

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 1015–1022 (1981)

Synthese und Alkylierung von 10H-Pyrimido[5,4-b][1,4]benzothiazinen

Helmut Fenner*, Hellmuth H. Rössler¹ und Rolf W. Grauert

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2/4, D-1000 Berlin 33 (Dahlem)

Eingegangen am 11. Februar 1981

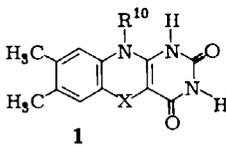
10H-Pyrimido[5,4-b][1,4]benzothiazine **8** entstehen durch Kondensation von Barbitursäuren **5** mit o-Aminothiophenol (**7**) in DMSO über das Ylid **6**. Ihre Struktur als 1,5-Dihydro-System entspricht der Thiaisoalloxazin-Struktur **1b**. Aus einem komplexen Gemisch der aus **8** entstehenden Alkylierungsprodukte werden mit Hilfe von UV/VIS-, ¹H-NMR-, IR – und ESR-spektroskopischen Daten Strukturen zugeordnet und mit den Alkylierungsprodukten N(10)-blockierter Pyrimidobenzothiazine verglichen.

Synthesis and Alkylation of 10H-Pyrimido[5,4-b][1,4]benzothiazines

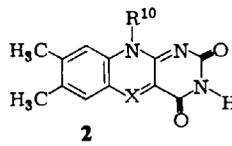
10H-Pyrimido[5,4-b][1,4]benzothiazines **8** were prepared by condensation of barbituric acids **5** with 2-aminothiophenol (**7**) in DMSO via the ylide **6**. Compound **8** was characterized as a 1,5-dihydro system similar to the thia-isoalloxazines **1b**. The structures of the alkyl derivatives isolated from a complex mixture were established by UV/VIS, ¹H-NMR, IR and ESR spectroscopy. They are discussed with regard to the alkylation of pyrimidobenzothiazines which carry substituents at N-10.

In früheren Mitteilungen über die Eigenschaften von Pyrimido[5,4-b][1,4]benzothiazin-Derivaten wurde die Strukturverwandtschaft dieser Tricyclen mit den Redoxsystemen der Flavine und der Phenothiazine diskutiert^{2,3}. Inzwischen haben wir an entsprechend substituierten Pyrimidobenzothiazinen, z.B. einem Chlorpromazin-Analogen⁴), den Aspekt der Phenothiazin-Ähnlichkeit näher untersucht. Ein Vergleich der Eigenschaften von Pyrimidobenzothiazinen und Flavinen zeigt, daß die Flavin-Analogie auf die Dihydro- und Radikalstufe beschränkt ist, während das dem Flavochinon **2a** entsprechende Thiazoniumkation **2b** unter biologisch relevanten Bedingungen keine Stabilität aufweist⁵⁻⁸).

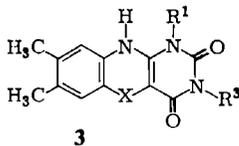
Für das System eines „Thiaflavins“ **1b** gilt jedoch die Voraussetzung, daß die N(10)-Position einen Alkyl- bzw. Ribityl-Substituenten trägt, also eine zum Dihydroisoalloxazin **1a** analoge Struktur vorliegt. In der Flavin-Reihe bestehen zwischen Isoalloxazinen (**1a** und **2a**) und Alloxazinen (**3a** und **4a**) grundlegende Unterschiede in der Reaktivität und Stabilität der verschiedenen Redox-Stufen⁹ – wir haben daher zur weiteren Klärung der Strukturspezifität des Thiaflavin-Redoxsystems die Eigenschaften des Thiaalloxazins **3b** sowie das Lumichrom-Analogue **4b** ausführlich untersucht und die an Redoxreaktionen von **3b** beteiligten Strukturen charakterisiert¹⁰.



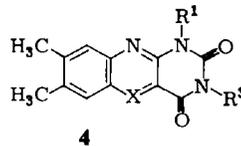
1
a: X = NH
b: X = S



2
a: X = N⁺
b: X = S⁺



3
a: X = NH
b: X = S



4
a: X = N⁺
b: X = S⁺

Synthese und Eigenschaften von 5-Thia-Alloxazinen

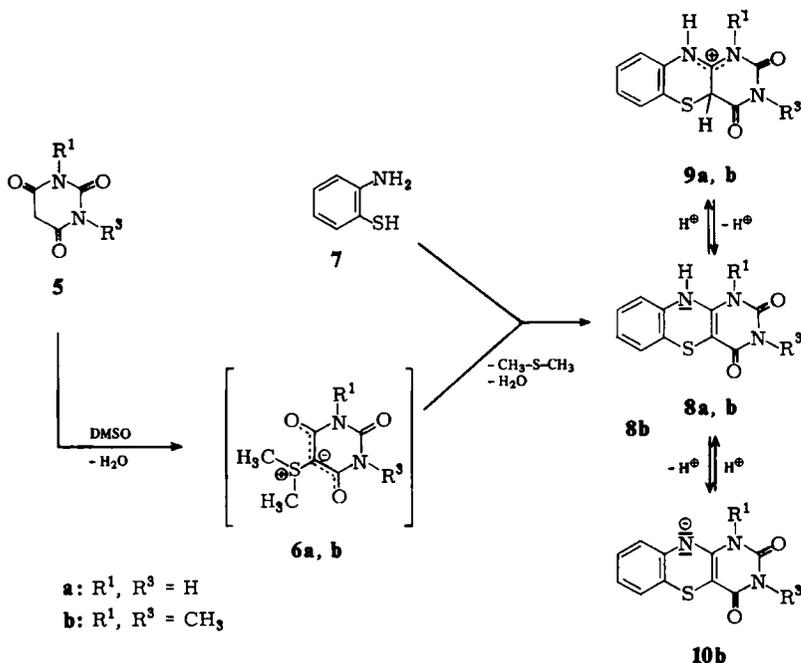
Für die Darstellung von Pyrimidobenzothiazinen **8** sind inzwischen verschiedene Verfahren bekannt: Ringschluß zu **8** kann entweder aus Arylthiopyrimidin-Derivaten erfolgen^{2,3,7,11}) oder durch Umsetzung von SCl_2 bzw. SOCl_2 mit entsprechenden Anilinouracilen¹²⁻¹⁴). Nachträgliche Einführung von N(10)-Substituenten gelingt nicht mit ausreichender Selektivität^{12,13}). **1b** muß durch Einsetzen N-substituierter Vorstufen in die Cyclisierungsreaktion nach einem der beiden möglichen Verfahren dargestellt werden^{7,14,15}).

Eine weitere Vereinfachung der Pyrimidobenzothiazin-Synthese ist die direkt zu **8** führende Kondensation von Barbitursäure (**5a**) bzw. 1,3-Dimethylbarbitursäure (**5b**) mit 2-Aminothiophenol (**7**) in DMSO. Als Zwischenstufe entsteht das Ylid **6**, das unter Substitution und Cyclisierung zu **8** reagiert. (Formel s. S. 1017)

Die 10H-Pyrimido[5,4-b][1,4]benzothiazine **8a** und **8b** sind in ihrer Dihydrostruktur mit den entsprechenden 10-substituierten Systemen (5-Thiaflavinen) vergleichbar, nachweisbar durch ihr UV/VIS-, IR- und ¹H-NMR-spektroskopisches Verhalten⁷). Untersuchungen zur pH-Abhängigkeit der UV/VIS-Spektren von **8** zeigen, daß wie bei Thiaisoalloxazinen **1b**⁷) in konz. Mineralsäuren C(4a)-Protonierung zu **9** erfolgt. Das Kation **9** besitzt einen mit dem Thiaflavin-Kation identischen Chromophor, auch die ¹H-NMR-Spektren in CF_3COOH belegen die C(4a)-H-Struktur.

N(10)-Deprotonierung von **8b** erfolgt mit einem pK von ~10, was die unterschiedliche Resonanzstabilisierung eines Thiaalloxazin-Anions im Vergleich zum Thiaisoalloxazin-Anion dokumentiert (pK ~ 6)⁷).

Das Anion **10b** liegt auch unter den Bedingungen der Alkylierung vor, der Unterschied zu dem aus **8a** in Anwesenheit von Basen gebildeten Anion bestimmt u. a. den Verlauf der Alkylierung.



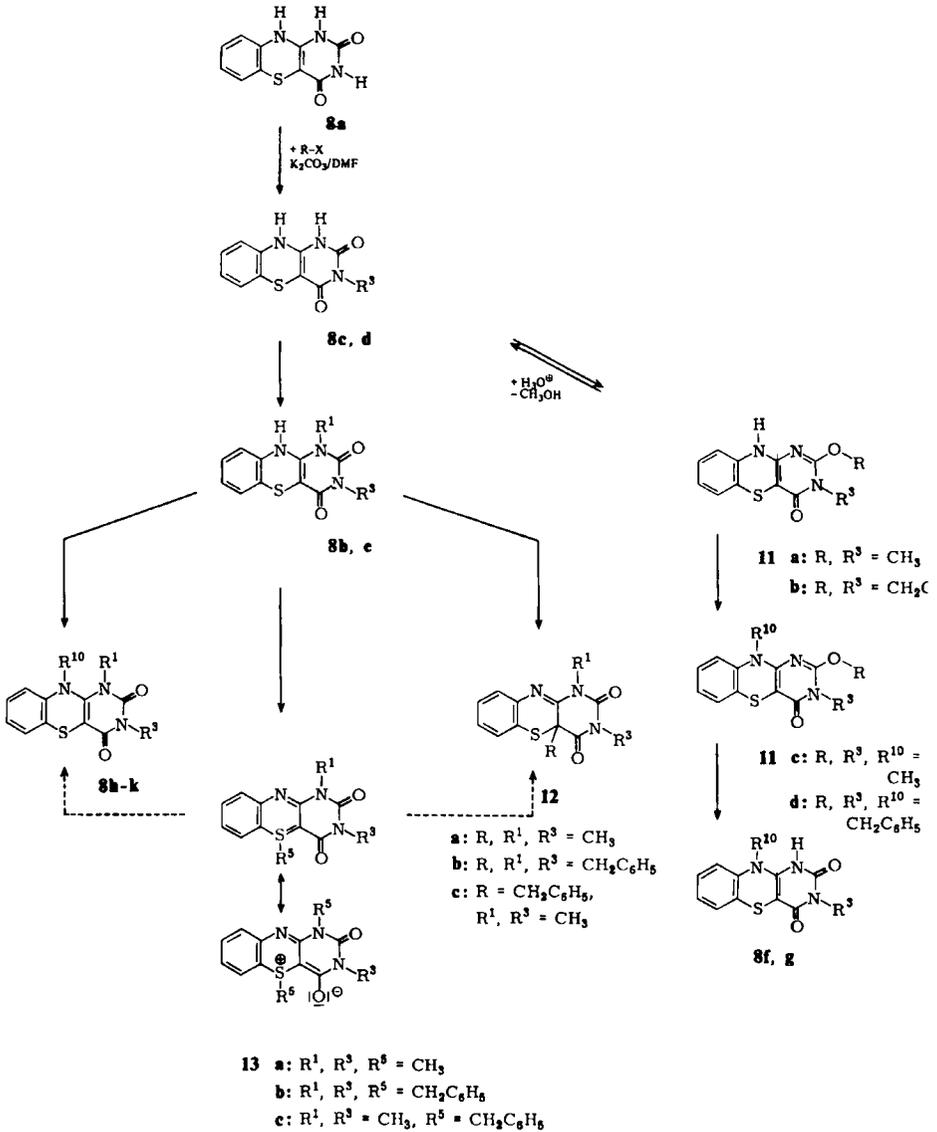
Alkylierung von 8

In Anlehnung an entsprechende Verfahren bei Dihydroalloxazinen¹⁶⁾ und Thiaflavinen⁷⁾ wurde das Verhalten von **8** gegenüber Elektrophilen untersucht. Grundsätzlich kamen wie bei den Dihydro-Systemen **1a** und **1b** für Alkylierungsreaktionen verschiedene reaktive Positionen in Frage: Neben N- und O-Alkylierung war auch mit einer Reaktion an C(4a) und an S(5) zu rechnen.

Um die Strukturzuordnung der aus einem komplexen Gemisch isolierten Produkte zu erleichtern, wurde sowohl **8a** als auch **8b** in die Reaktionen mit Methyljodid und Benzylbromid in K_2CO_3 /DMF-Suspension eingesetzt, da im Falle von **8b** die Zahl der möglichen Isomere reduziert ist. Zur Unterscheidung der verschiedenen Strukturtypen der Alkylierungsprodukte dienen folgende Kriterien:

1. Reine N-Substitution hat auf den Chromophor von **8** keinen Einfluß.
2. O- und S-Alkylsubstitution ist durch saure Hydrolyse reversibel – im Gegensatz zu N- und C(4a)-Substitution.
3. Substitution an C(4a) ist 1H -NMR- und UV/VIS-spektroskopisch eindeutig von O-, N- und S-Substitution zu unterscheiden⁷⁾.
4. Die für **8** und dessen N-substituierte Derivate typische saure Oxidation zu ESR-spektroskopisch nachweisbaren Radikalkationen²⁾ wird durch S(5)- und C(4a)-Substitution blockiert.
5. Mit Hilfe ihrer IR-Spektren sind Pyrimido-2,4-dion-Strukturen von O-substituierten Derivaten zu unterscheiden.

Für den Verlauf der Methylierung und Benzylierung von **8a** bzw. **8b** ergibt sich aus der Strukturzuordnung der Reaktionsprodukte, daß aus **8a** ein von den Folgereaktionen von **8b** unabhängiger Weg zu 2 α ,3- und 2 α ,3,10-substituierten Systemen **11** führt, deren saure Hydrolyse N(3)monosubstituiertes **8c** bzw. **8d** sowie die Thiaflavine **8f** und **8g** liefert.



Ähnlich wie im Falle der Alkylierung von Dihydroalloxazinen wird auch bei den Schwefel-Analogen **8a** und **8b** eine vergleichbare Reaktivität und eine nahezu identische Steuerung des Elektrophilen in die Positionen N(1), O(2), N(3), O(4), C(4a) und S(5) gefunden. Durch den peri-Effekt ist die N(10)-Substitution behindert, vielmehr erfolgt aus **8a** überwiegend Dialkylierung zu **8b,e**, deren weitere Umsetzung zunächst zum Ylid **13** führt. Dieser Reaktionsverlauf und die Struktur der isomeren Trialkyl-Derivate **8h-k**, **12** und **13** wurde auch ausgehend von **8b** nachgewiesen^{3,12,13}, das Ylid **13** wurde mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse charakterisiert¹⁷). Unter milden Bedingungen kann **13** als Hauptprodukt erhalten und anschließend in **8h-k** und **12** umgelagert werden. Die C(4a)-Substitution führt zu einem stabilen Endprodukt, das nicht mehr zu einer cyclischen Resonanz befähigt ist.

Insgesamt bestätigt das Verhalten der Dihydrossysteme **1b** und **8** gegenüber elektrophilen Reagentien die auch durch andere Eigenschaften^{2,6-8}) belegte Dihydroflavin-Analogie der reduzierten Stufe, was im Falle der N(10)-Ribitylsubstituierten Thiaflavine vom Typ **1b** biologische Relevanz besitzt⁸). Die Ähnlichkeit von Thiaalloxazinen **3b** und Thiaisoalloxazinen **1b** ist jedoch auf die Dihydro-Systeme beschränkt. Sowohl in der Struktur und Reaktivität des aus **8** durch saure Oxidation zugänglichen Radikalkations als auch in dem zum Alloxazin (**4a**) analogen **4b** läßt sich eine größere Verwandtschaft dieses Redox-Systems zum Phenothiazin als zum Alloxazin nachweisen¹⁰).

Experimenteller Teil

IR-Spektren: (KBr-Preßlinge) Perkin-Elmer 621; *Massenspektren:* Varian MAT CH 7; *Elektronenspektren:* Varian MAT 635 M; *¹H-NMR-Spektren:* Varian A 60 bzw. XL (TMS inn. Stand.). – *Schmp.:* Kofler-Block, nicht korr.

Pyrimido[5.4-b][1.4]benzothiazindione

0.1 mol (12.8 g) **5a**, bzw. (15.8 g) **5b** und 0.1 mol (12.5 g) **7** werden in 70 ml DMSO 3 h bei ca. 130° rückfließend erhitzt. Aus der eisgekühlten Lösung scheiden sich gelbe Kristalle ab, die mit Aceton gewaschen werden.

Alkylierungsreaktionen

Methylierung der 1.3-10H-Verbindung 8a

1.2 g (5 mmol) **8a** und 3 g wasserfreies K₂CO₃ werden in 40 ml DMF suspendiert und 1 h unter Stickstoff gerührt. Zu der klaren, rot-braun gefärbten Lösung werden 6 g (ca. 40 mmol) Methyljodid in 5 ml DMF zugetropft. Nach 1/2 h zeigt die dc. Untersuchung (Chloroform 45 : Disopropylether 45 : Ethanol 10) vollständige Umsetzung des Ausgangsproduktes an. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 ml Eis/Wasser gegeben, die wäßrige Lösung auf pH 13 eingestellt und 3 mal in 50 ml Chloroform extrahiert.

Die wäßrige Phase wird mit Eisessig angesäuert (pH = 4–5) und der nach 24 h im Kühlschrank entstandene Niederschlag gesammelt. Dc. sind zwei Produkte nachweisbar, die durch Extraktion mit heißem Aceton getrennt werden. Aus dem Aceton-Rückstand erhält man nach Umkristallisation aus Eisessig 0.34 g **8b** (≅ 26 % d.Th.), dessen Identität durch Vergleich mit authentischem Material nachgewiesen wird. Der aus dem zur Trockene eingeeengten Aceton-Filtrat isolierte Rückstand wird aus 90 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 0.11 g (9 %) reines

2-Methoxy-3-methyl-10H-pyrimido[5.4-b][1.4]benzothiazin-4(3H)-on (11a)

Schmp.: 201°. C₁₂H₁₁N₃O₂S (201.31) Ber.: C 55.2 H 4.24 N 16.1 S 12.3; Gef.: C 55.3 H 4.26 N 15.5 S 12.6. MS (70 eV) m/e: 261 (M⁺, 100%). ¹H-NMR (Pyridin d₅): δ(ppm) = 3.20 s (3H, 3-CH₃), 3.63 s (3H, 2a-CH₃), 6.7–7.0 m (4H, arom. H), 9.5 s (1H, 10H). IR (KBr): = 3280 (NH), 1630 cm⁻¹ (CO). – UV λ_{max} (ε · 10⁻³): Methanol = 390 s (1.1), 330 s (2.2), 283 s (8.7), 255 (33.0); 0.1 N-NaOH = 330 (4.1), 252 (17.4). –

Der Chloroform-Extrakt enthält dc. nachweisbar (Petrolether/Ethanol 8:2) 3 Hauptprodukte, welche mit denen durch Methylierung der 1,3-DM, 10H-Verbindung entstandenen Produkten identisch sind, sowie ein weiteres Produkt (Rf: 0.25). Extraktion des zuvor zur Trockene eingeeengten Chloroformextraktes mit Petrolether, Aufnahme des Rückstandes in Ethanol und präparative Dc. (Kieselgel, Fa. Merck, Fließmittel: Petrolether/Ethanol 8:2) trennen das Isomergemisch so auf, daß das Produkt Rf: 0.28 gewonnen und durch Extraktion mit Methanol rein isoliert werden kann. Ausb. 20 mg (2%) **11c**.

Methylierung der 1,3-Dimethylverbindung 8b

2.6 g (10 mmol) **8b** und **6g** wasserfreies K₂CO₃ werden in 100 ml DMF unter N₂ mit 12 g (80 mmol) Methyljodid versetzt. Nach 1 h bei 20° ist dc. kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar. Die Reaktionslösung wird auf 200 ml Eis/Wasser gegeben, auf pH 13 eingestellt, 3 mal mit 50 ml Chloroform extrahiert, die organische Phase zur Trockene eingeeengt und mit 15 ml Methanol versetzt. Nach 12 h im Kühlschrank fällt ein zitronengelber Niederschlag an. Man erhält nach Umkristallisation aus 20 ml Methanol 1.23 g (≅ 45% d.Th.)

1,3,5-Trimethyl-2-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-(1H,3H)-pyrimido[5.4-b][1.4]benzothiazin-5-ium-4-olat (13a)

Schmp.: 202° (Lit.¹³): 201°. C₁₃H₁₃N₃O₂S (275.34), Ber.: C 56.7 H 4.76 N 15.3 S 11.7, Gef.: C 56.7 H 4.88 N 15.3 S 11.7, MS (70 eV) m/e: 275 (M⁺, 100%). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 2.45 s (3H, 5-CH₃), 3.37 s (3H, 3-CH₃), 3.57 s (3H, 1-CH₃), 7.0–7.6 m (4H, arom. H). – IR (KBr): 3050, 3020, 2980, 2950, 2920 (CH), 1675, 1615 cm⁻¹ (CO). – UV/VIS λ_{max} (ε · 10⁻³): (Methanol) = 345 (8.7), 302 (8.4); (1N · HCl) = 375 s (7.9), 305 (8.2).

Das Methanol-Filtrat wird eingeeengt, mit 100 ml Petrolether extrahiert und die eingedampfte Petrolether-Phase aus 30 ml Petrolether umkristallisiert. Man erhält 0.57 g (21% d.Th.).

1,3,4a-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-(4aH)-pyrimido[5.4-b][1.4]benzothiazin-2.4(1H,3H)-dion (12a)

Schmp.: 109°, C₁₃H₁₃N₃O₂S (275.34), Ber.: C 56.7 H 4.76 N 15.3 S 11.7, Gef.: C 56.6 H 4.90 N 15.2 S 11.5, MS (70 eV) m/e: 275 (M⁺, 100%). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 1.6 s (3H, 4a-CH₃), 3.37 s (3H, 3-CH₃), 3.60 s (3H, 1-CH₃), 7.05–7.40 m (4H, arom. H). – IR (KBr) = 1725, 1675 cm⁻¹ (CO). UV/VIS λ_{max} (ε · 10⁻³): (Methanol) = 340 s (4.6), 310 (7.0), 264 (21.1); (Konz. HCl) = 370 s (2.4), 310 (9.6), 260 (13.8).

Der Rückstand der PE-Fraktion wird durch präparative Dc. getrennt (Kieselgel 60, Korngröße 0.063–0.20, Fa. Merck, Fließ-Mittel: Petrolether 8.5: 1.5, Fließgeschwindigkeit 20 Tr./min., Fraktionsvol. 5 ml). In der ersten Fraktion erhält man ca. 20 mg **12a** und in der zweiten Fraktion die gelb gefärbte 1,3,10-Trimethylverbindung **8h**. Einengen des Fließmittels und anschließendes Trocknen ergeben 0.16 g (6%) 1,3,10-Trimethyl-10H-pyrimido [5.4-b][1.4]benzothiazin-2.4(1H,3H)-dion (**8h**) als gelbes amorphes Pulver, das in seinen Eigenschaften mit der auf anderem Wege dargestellten Verbindung übereinstimmt⁷⁾.

Benzilylierung der 1,3,10H-Verbindung 8a

1,2 g (5 mmol) **8a** werden mit 3 g wasserfreiem K_2CO_3 in 40 ml DMF suspendiert und unter N_2 mit 5,5 g (40 mmol) Benzylbromid versetzt. Nach 1 h bei 20° wird die filtrierte Reaktionslösung auf 100 ml Wasser/Eis gegossen mit Eisessig angesäuert (pH 4–5) und 24 h im Kühlschrank stehen gelassen. Der Niederschlag wird getrocknet und mit 200 ml Petrolether extrahiert. Der Rückstand wird aus 25 ml Methanol umkristallisiert, man erhält 0,12 g (6 % d.Th.).

2-Benzyl-3-benzyl-10H-pyrimido[5,4b][1,4]benzothiazin-3(3H)-on (11b)

Schmp.: 181° . $C_{24}H_{19}N_3O_2S$ (413,50) Ber.: C 69,7 H 4,63 N 10,2 S 7,8; Gef. C 69,6 H 4,50 N 10,2 S 7,70. – MS (70 eV) $m/e = 413$ ($M^+ 13\%$). 1H -NM (Pyridin d_5): δ (ppm) = 4,83 s (2H, 2a- CH_2), 5,17 s (2H, 3- CH_2), 7,1–7,5 m (4H, arom. H), 10,0 s (1H, 10-H).

Der PE-Extrakt wird eingedampft und der Rückstand aus 50 ml Methanol umkristallisiert. Man erhält 1,34 g (52 % d.Th.).

1,3,4a-Tribenzyl-1,2,3,4-tetrahydro-4aH-pyrimido[5,4-b][1,4]benzothiazin-2,4(1H,3H)-dion (12b)

Schmp.: 118° . $C_{31}H_{25}N_3O_2S$ (503,70), Ber.: C 73,9 H 5,00 N 8,3 S 6,4; Gef. C 73,8 H 4,99 N 8,3 S 6,3. MS (70 eV) $m/e = 503$ (M^+ , 35 %). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3,10 d u. 3,17 d (2H, J = 12 Hz), 4,90 d und 5,15 d (2H, J = 14 Hz, 3 CH_2), 5,05 d und 5,20 d (2H) = 12 Hz, 1- CH_2), 6,4–7,6 m (19 H, arom. H). IR (KBr): 1725 und 1675 cm^{-1} (CO). UV/VIS λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): (Methanol) = 340 s (4,6), 310 (7,0), 264 (21,1); (Konz. HCl) = 370 s (2,4), 310 (9,6), 260 (13,8).

Benzilylierung der 1,3-Dimethylverbindung 8b

2,6 g (10 mmol) **8b**, 6 g K_2CO_3 und 100 ml Dimethylformamid werden mit 11 g (80 mmol) Benzylbromid versetzt und 1/2 h bei 20° unter N_2 gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 300 ml Eis/Wasser gegeben, auf pH 4,5 mit Eisessig eingestellt und 3 mal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Phasen werden bei 20° i. Vak. eingedampft, anschließend bei 0,01 Torr überschüssiges Dimethylformamid und Benzylbromid entfernt und der Rückstand mit 50 ml Methanol versetzt und 24 h im Kühlschrank stehen gelassen. Der entstehende Niederschlag wird aus 100 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 0,46 g (13 %)

5-Benzyl-1,3-dimethyl-2-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-(1H,3H)-pyrimido[5,4-b][1,4]benzothiazin-5-ium-4-olat (13c)

Schmp.: 98° (Lit. ¹³: 95°), $C_{19}H_{17}N_3O_2S$ (351,44), Ber.: C 64,9 H 4,59 N 11,9 S 9,1, Gef.: C 64,8 H 4,60 N 11,7 S 9,0. MS (70 eV) $m/e = 351$ (M^+ , 17 %), 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3,35 s (3H, 3- CH_3), 3,42 s (3H, 1- CH_3), 3,70 d und 4,03 d (2H, J = 12 Hz, 5- CH_2), 6,7–7,75 m (9H, arom. H). IR (KBr): = 1680 und 1610 cm^{-1} (CO). UV/VIS λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$). (Methanol) = 347 (9,2), 305 (8,6); (1N-HCl) = 375 s (8,0), 305 (9,8). –

Das Methanol-Filtrat wird eingeengt und mit 100 ml siedendem n-Hexan extrahiert. Aus der erkalteten n-Hexan-Lösung erhält man 1,34 g (38 %) analysenreines

4a-Benzyl-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-4aH-pyrimido [5,4-b][1,4]benzothiazin-2,4(1H,3H)-dion (12c)

Schmp. 138° (Lit. ¹³) 144°). $C_{19}H_{17}N_3O_2S$ (351,44) Ber.: C 64,9 H 4,59 N 11,9 S 9,1, Gef.: C 64,7 H 4,78 N 11,6 S 9,1. MS (70 eV) $m/e = 351$ (M^+ , 85 %). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3,14 s (3h, 3- CH_3), 3,24 s (3H, 1- CH_3), 3,05 d und 3,30 d (2H, J = 12 Hz, 4a- CH_2), 6,85–7,60 m (9H, arom. H). IR (KBr):

= 1725 und 1675 cm^{-1} (CO). UV/VIS λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): (Methanol) = 340 s (4.6), 310 (7.0), 264 (21.4); (Konz. HCl) = 370 s (2.4), 310 (9.6), 260 (13.8).

Der Rückstand der n-Hexan-Extraktion wird durch präparative DC (Chloroform 45/Diisopropyl-ether 45/Ethanol 10) aufgetrennt, die mittlere Schicht ($R_f = 0.6$) abgetrennt und mit siedendem Methanol extrahiert. Einengen des Methanols liefert 0.3 g (8.5%)

10-Benzyl-1,3-dimethyl-10H-pyrimido[5.4-b][1.4]benzothiazin-2,4(1H,3H)-dion (8k)

Schmp. 160° (Lit.¹³): 163°), $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (351.44), Ber.: C 64.9 H 4.59 N 11.9 S 9.1, Gef.: C 64.8 H 4.62 N 11.9 S 9.1. MS (70 eV) = 351 (M^+ , 100%), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.36 s (3H, 3- CH_3), 3.58 s (3H, 1- CH_3), 4.65 s (2H, 10- CH_2), 6.9–7.3 m (9H, arom. H). IR (KBr): = 1690, 1630 cm^{-1} (CO). UV λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): (Methanol) = 345 s (1.8), 290 (7.1), 251 (15.4); (Konz. HCl) = 370 (2.6), 292 (5.6), 254 (14.6).

Hydrolyse der 2 α ,3-Dimethylverbindung 11a

3-Methyl-10H-pyrimido[5.4-b][1.4]benzothiazin-2,4(1H,3H)-dion (8c)

52 mg (0.2 mmol) **11a** werden in 10 ml 6N-HCl 1 h rückfließend erhitzt. Die Lösung wird auf pH 4 eingestellt und der nach 24 h bei 4° entstehende Niederschlag gesammelt. Durch mehrmaliges Waschen mit Ethanol erhält man 34 mg (69%) **8c**. Schmp.: 360°. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (247.21), Ber.: C 53.4 H 3.67 N 17.0; Gef.: C 53.3 H 3.68 N 17.1 MS (70 eV): m/e = 247 (M^+ , 100%). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$): δ (ppm) = 3.11 s (3H, 3- CH_3), 6.5–7.2 m (4H, arom. H), 8.25 s (1H, 10-H), 10.4 s (1H, 1-H). IR (KBr): = 1680 und 1630 cm^{-1} (CO). UV/VIS λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): (Methanol/ 10% DMF) = 380 s (1.2), 321 (2.1), 283 (7.2), 254 (21.0); (0.1 N-NaOH) = 320 s (2.6), 278 s (8.2); (konz. HCl) = 370 (1.9), 285 (4.9).

Literatur

- 1 Teil der Dissertation *H.H. Rössler*, F U Berlin 1974.
- 2a H. Fenner, *Arzneim. Forsch.* 20, 1815 (1970); b H. Fenner, *Tetrahedron Lett.* 1970, 617.
- 3 Abstr. 4. Intern. Congr. Heterocycl. Chem., Salt Lake City, 12.7.1973.
- 4 H. Fenner und R.W. Grauert, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 311, 303 (1978).
- 5 P. Hemmerich, V. Massey und H. Fenner, *FEBS Lett.* 84, 5 (1977).
- 6 H. Fenner, H.H. Rössler, H.J. Duchstein und P. Hemmerich in *Flavins and Flavoproteins*, Ed.: T.P. Singer, S. 343, Elsevier, Amsterdam 1976.
- 7 H. Fenner, R.W. Grauert und P. Hemmerich, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1978, 193.
- 8 H. Fenner, R.W. Grauert, P. Hemmerich, H. Michel und V. Massey, *Eur. J. Biochem.* 95, 183 (1979).
- 9 P. Hemmerich, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 33, 451 (1976).
- 10 H. Fenner, H.H. Rössler und R.W. Grauert, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 314, 1023 (1981).
- 11 S.L. Jain, M.M. Mahandru und K.S. Narang, *Indian J. Chem.* 7, 301 (1969).
- 12 Pfizer Chas. Inc. (Erf. J.M. Goldmann) *Franz. Pat.* 1 565 368; 72, 79067 (1970).
- 13 Y. Maki und T. Hiramitsu, *Chem. Pharm. Bull.* 25, 292 (1977).
- 14 M. Janda und P. Hemmerich, *Angew. Chem.* 88, 475 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 443 (1976).
- 15 H. Fenner, R.W. Grauert und L. Tessorodorf, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 314, 874 (1981).
- 16 S. Ghisla, U. Hartmann, P. Hemmerich und F. Müller, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1973, 1388.
- 17 J.P. Schaefer und L.L. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 908 (1972).