

Mehrcyclische Azine mit Heteroatomen in 1- und 3-Stellung, 30. Mitt.<sup>1)</sup>:

## Zur Synthese 6,7-dimethoxysubstituierter 3,1-Benzothiazin-4-one

Synthesis of 6,7-Dimethoxy Substituted 3,1-Benzothiazin-4-ones

Michael Gütschow<sup>a)</sup>, Kristina Heinecke<sup>b)</sup>, Wilfried Thiel<sup>b)</sup> und Siegfried Leistner<sup>a)</sup>\*

<sup>a)</sup> Lehrstuhl Pharmazeutische Chemie der Sektion Biowissenschaften der Universität Leipzig, O-7010 Leipzig

<sup>b)</sup> Arzneimittelwerk Dresden GmbH

Eingegangen am 12. März 1991

In vorherigen Mitt.<sup>2,3)</sup> berichteten wir über die Synthese von 2-Amino- bzw. Benzoylamino-3,1-benzothiazin-4-on (5 bzw. 4) sowie deren 6-Methyl- und 6-Chlor-Derivaten durch Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf die ggf. 5-substituierten 2-(3-Benzoylthioureido)benzoesäuren oder deren Methylester 1.

Um in Untersuchungen zur biologischen Aktivität von 2-(subst.)Amino-3,1-benzothiazin-4-onen weitere, am Benzenring donator-substituierte Vertreter vergleichend einbeziehen zu können, sollten das 2-Amino-6,7-dimethoxy-3,1-benzothiazin-4-on (8) sowie entspr. 2-Acylamino-Derivate synthetisiert werden.

In Analogie zur Darstellung von 4 aus 1 lieferte die Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf das Dimethoxy-Derivat 2 bei Raumtemp. das Benzoylaminothiazinon 6<sup>4)</sup>. Unter den für die Darstellung von 5 und 1 anwendbaren Bedingungen (Erhitzen in konz. Schwefelsäure) wird aus 2 zwar ein NH<sub>2</sub>-substituiertes 3,1-Benzothiazinon gebildet, jedoch nicht 8. Als Folge zusätzlich auftretender Etherspaltung konnte 2-Amino-6-hydroxy-7-methoxy-3,1-benzothiazin-4-on (7) isoliert werden. Um die Synthese von 8 dennoch zu realisieren, sollte anstelle von 2 ein Acetylthioharnstoff-Derivat eingesetzt werden, da die vermutlich leichtere Deacetylierung mildere Reaktionsbedingungen erlauben sollte.

Tatsächlich konnte aus dem aus 4,5-Dimethoxy-anthranilsäuremethylester und Acetylisothiocyanat dargestellten Acetylthioharnstoff 3 das gewünschte Thiazinon 8 in 87 proz. Ausbeute gewonnen werden, da bei der Cyclisierungsreaktion von 3 unter Einwirkung von konz. Schwefelsäure bereits bei Raumtemp. der Acylrest unter Erhalt beider Methoxy-Gruppen abgespalten wird. Bei dieser Umsetzung erfolgt zunächst der Thiazinon-Ringschluß<sup>vgl.2)</sup> zu dem intermediären Acetylamino-Derivat 9, das bei kürzerer Reaktionszeit isolierbar ist.

Die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der Benzothiazine 4-8 (s. Tab.) mit Signalen des Carbonyl-C-4-Atoms jeweils über 180 ppm entsprechen dem des strukturanalogen 2,4-Dioxo-1,2-dihydro-4H-3,1-benzothiazins<sup>5)</sup>. Die Stellung des Hydroxy- und Methoxy-Substituenten in 7 wurde durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie gesichert. Bei Einstrahlung der Resonanzfrequenz der OCH<sub>3</sub>-Protonen (3.88 ppm) wird das Signal C-8-Protonen (6.74 ppm) verstärkt (homonukleares NOE-Differenzspektrenexperiment), woraus folgt, daß die Methoxygruppe der C-8-Position benachbart ist.

### Experimenteller Teil

IR-Spektren: Specord M 80, Carl Zeiss Jena, KBr.- UV-Spektren: Specord UV/VIS, Carl Zeiss Jena, EtOH (2% Methylglykol).- MS: Varian MAT CH 6, 70 eV.- NMR-Spektren: Bruker WP 80, DMSO-D<sub>6</sub>.

#### 2-(3-Benzoyl-thioureido)-4,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester(2)

Aus 2-Amino-4,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester und Benzoylisothiocyanat in Aceton analog<sup>6)</sup>. Ausb. 74%.- Schmb. 174-176°C (EtOH).- C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (374.4) Ber. C 57.7 H 4.85 N 7.5 S 8.6 Gef. C 57.5 H 5.05 N 7.5 S 8.6.- UV: λ max (lg ε) = 257 (4.52), 332 nm (3.96).

#### 2-(3-Acetyl-thioureido)-4,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester (3)

Aus 2-Amino-4,5-dimethoxy-benzoesäuremethylester und Acetylisothiocyanat in Acetonitril analog<sup>7)</sup>. Ausb. 57%.- Schmb. 172-173°C (MeOH).- C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (312.3) Ber. C 50.0 H 5.16 N 9.0 S 10.3 Gef. C 50.3 H 5.70 N 9.4 S 10.3.- UV: λ max (lg ε) = 254 (4.35), 321 nm (4.04).

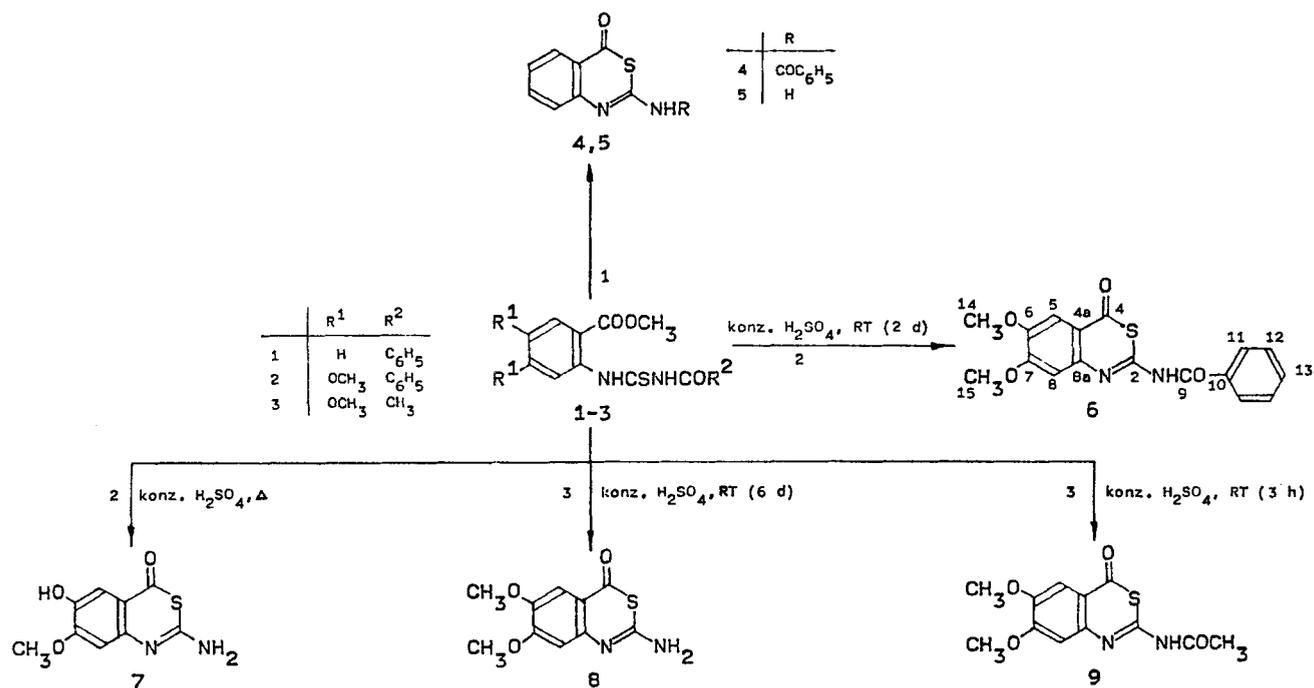
#### 2-Benzoylamino-6,7-dimethoxy-3,1-benzothiazin-4-on (6)

1.12 g (3 mmol) 2 (gepulvert) werden mit 3 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und 2 d bei Raumtemp. aufbewahrt. Die Lösung wird auf 200 ml Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O neutral gewaschen und getrocknet. Ausb. 75%.- Schmb. 232-234°C (Methylglykol)-

Tabelle: <sup>13</sup>C-NMR-Spektren [δ (ppm)] der 3,1-Benzothiazin-4-one 4-8 [Zuordnung mittels APT-Technik]

C-Atom	4	5	6	7	8
2	154.1	156.6	155.6	155.6	156.6
4	184.4	183.8	182.1	181.6	181.5
4a	119.3	116.5	109.5	110.0	109.5
5	128.4	127.3	112.8	108.6	108.4
6	126.9	124.1	143.4	143.7	145.9
7	136.1	135.8	152.9	155.4	155.9
8	124.3	123.0	104.2	107.9	104.4
8a	146.9	151.0	148.6	146.5	147.8
9	167.6	-	167.1	-	-
10	132.8	-	132.7	-	-
11	128.3	-	128.3	-	-
12	128.4	-	128.3	-	-
13	132.1	-	132.1	-	-
14	-	-	55.9*	-	55.8*
15	-	-	55.7*	55.7	55.6*

\* Zuordnung austauschbar



Scheme

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (342.4) Ber. C 59.6 H 4.12 N 8.2 S 9.4 Gef. C 59.5 H 4.19 N 8.2 S 10.1.- MS: m/z (%) = 342 (M<sup>+</sup>, 4), 105 (PhCO<sup>+</sup>, 100).- IR: 1680; 1640 cm<sup>-1</sup> (C=O).- UV: λ max (lg ε) = 249 (4.45), 277 (4.62), 330 (4.12), 358 (4.03), sh 374 nm (3.92).- <sup>1</sup>H-NMR: δ (ppm) = 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.02 (s, 1H, H-8), 7.38 (s, 1H, H-5), 7.44-8.22 (m, 5H, arom. H).

#### 2-Amino-6-hydroxy-7-methoxy-3,1-benzothiazin-4-on (7)

1.12 g (3 mmol) 2 (gepulvert) werden mit 3 Tr. H<sub>2</sub>O und 7.5 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4 h unter Feuchtigkeitsausschluß auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird auf 200 ml Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, in verd. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung suspendiert, abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und aus 50 proz. EtOH umkristallisiert. Das Produkt wird getrocknet, aus CHCl<sub>3</sub> und danach aus Toluol/Propan-1-ol umkristallisiert. Ausb. 43% (nach Umkristallisieren aus CHCl<sub>3</sub>).- Schmb. 273-276°C (Kristallumwandlung bei 218-225°C).- C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (224.2) Ber. C 48.2 H 3.60 N 12.5 S 14.3 Gef. C 48.0 H 3.76 N 12.5 S 14.1.- MS: m/z (%) = 224 (M<sup>+</sup>, 100).- IR: 1645 cm<sup>-1</sup> (C=O).- UV: λ max (lg ε) = 266 (4.72), 290 (4.05), 377 nm (3.71).- <sup>1</sup>H-NMR δ (ppm) = 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.74 (s, 1H, H-8), 7.25 (s, 1H, H-5), 7.47 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 9.39 (s, 1H, OH).

#### 2-Amino-6,7-dimethoxy-3,1-benzothiazin-4-on (8)

0.94 g (3 mmol) 3 (gepulvert) werden mit 3 Tr. H<sub>2</sub>O und 7.5 ml auf -8°C vorgekühlte konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt, 6 d bei Raumtemp. aufbewahrt und auf NaHCO<sub>3</sub>/Eis gegossen. Es wird mit reichlich H<sub>2</sub>O versetzt, abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet. Ausb. 87%.- Schmb. 275-278°C (Kristallumwandlung bei 219-225°C) (Toluol).- C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (238.3) Ber. C 50.4

H 4.23 N 11.8 S 13.5 Gef. C 50.3 H 4.28 N 11.7 S 13.0.- MS: m/z (%) = 238 (M<sup>+</sup>, 100).- IR: 1650 cm<sup>-1</sup> (C=O).- UV: λ max (lg ε) = 266 (4.71), 291 (4.01), 370 nm (3.67).

#### 2-Acetyl-amino-6,7-dimethoxy-3,1-benzothiazin-4-on (9)

0.94 g (3 mmol) 3 (gepulvert) werden mit 3 ml auf -8°C vorgekühlte konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und 3 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Es wird auf 200 ml Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O neutral gewaschen und getrocknet. Ausb. 46%.- Schmb. 238-239°C (Meethylglykol).- C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (280.3) Ber. C 51.4 H 4.32 N 10.0 S 11.4 Gef. C 51.4 H 4.55 N 10.2 S 11.5.- MS: m/z (%) = 280 (M<sup>+</sup>, 41), 238 (M<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>CO, 100).- IR: 1670; 1645 cm<sup>-1</sup> (C=O).- UV: λ max (lg ε) = 270 (4.71), 305 (3.89), 319 (3.89), 355 (3.75), sh 366 nm (3.71).

#### Literatur

29. Mitt.: G. Wagner, U. Krasselt und S. Leistner, *Pharmazie* 46, im Druck.
- S. Leistner, M. Gütschow und J. Stach, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 323, 857 (1990).
- M. Gütschow und S. Leistner, *Z. Chem.* 30, 440 (1990).
- M. Gütschow, S. Leistner, G. Wagner, R. Simon und D. Lohmann, DD 286356, 04.08.1989.
- W. Bremser, L. Ernst, B. Franke, R. Gerhards und A. Hardt, *Carbon-13 NMR Spectra Data*, Verlag Chemie, Weinheim-Deerfield Beach, Florida-Basel 1981.
- I.B. Douglass und F.B. Dains, *J. Am. Chem. Soc.* 56, 719 (1934).
- D.E. Elmore und J.R. Ogle, *J. Chem. Soc. (London)* 1956, 4458.

[KPh558]