

Neue Thienothiadiazine und Pyrimidothiadiazine aus *N*-Cyanimidsäureestern und Sulfoximiden

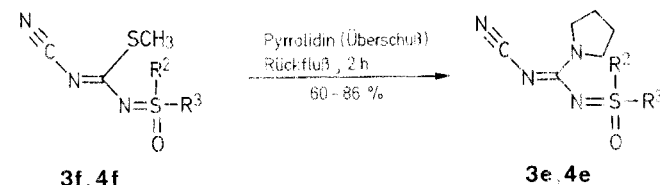
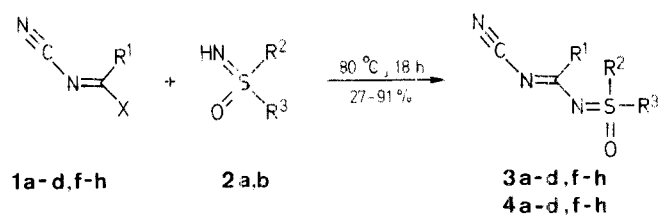
Walter Ried,* Dietmar Kuhn¹

Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt, Laboratorium Niederrad, Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt 70, West Germany

New Thienothiadiazines and Pyrimidothiadiazines from *N*-Cyanimidates and Sulfoximides

Reaction of the *N*-cyanimidates **1a–d**, **1f–h** with the sulfoximides **2a–b** yields the open chain products **3a–d**, **3f–h**, **4a–d** and **4f–h**. **3e** and **4e** are obtained from **3f** and **4f** in boiling pyrrolidine. If treated with sodium hydride **3a–e** cyclise to the thienothiadiazines **5a–e**. **4a–d** react under the same conditions in a different way and give the pyrimidothiadiazines **7a–d**. **3f** and **4f** are converted into the thiazoles **10a–b** with thioglycolic acid methyl ester.

Im Rahmen unserer Untersuchungen an *N*-Cyanimidsäureestern interessierte uns deren Reaktion mit Sulfoximiden. In einer Schmelzreaktion lassen sich aus den *N*-Cyanimidsäureestern **1a–d**, **1f–h**² und den Sulfoximiden **2a** und **2b**^{3–5} die Substitutionsprodukte **3a–d**, **3f–h**, **4a–d** und **4f–h** in guten Ausbeuten erhalten. **3e** und **4e** sind durch Erhitzen von **3f** bzw. **4f** in überschüssigem Pyrrolidin zugänglich.



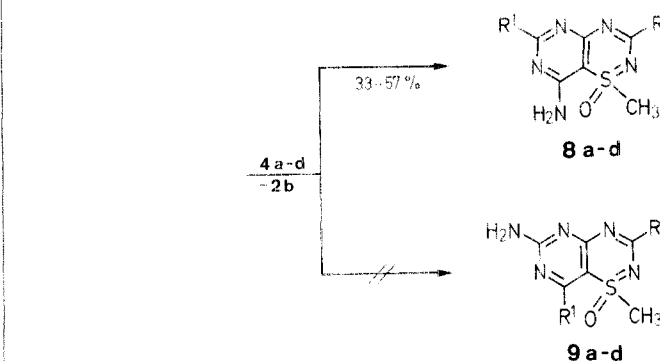
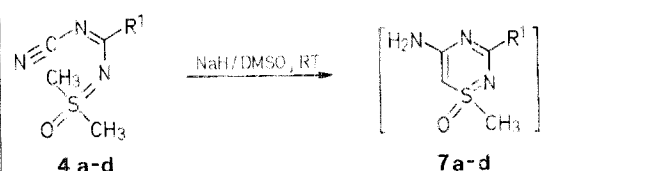
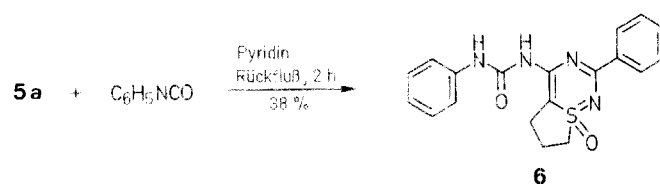
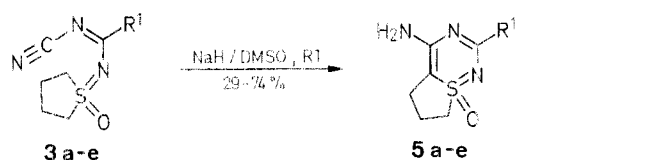
1	X	1, 3–5, 7, 8	R ¹
a	OC ₂ H ₅	a	C ₆ H ₅
b	OCH ₃	b	4-CH ₃ C ₆ H ₄
c	OCH ₃	c	4-ClC ₆ H ₄
d	OCH ₃	d	2-thienyl
e	—	e	1-Pyrrolidinyl
f	SCH ₃	f	SCH ₃
g	OCH ₃	g	2-Furyl
h	OC ₂ H ₅	h	CH ₃

	R ²	R ³
2a, 3a–h, 10a	—(CH ₂) ₄ —	—
2b, 4a–h, 10b	CH ₃	CH ₃

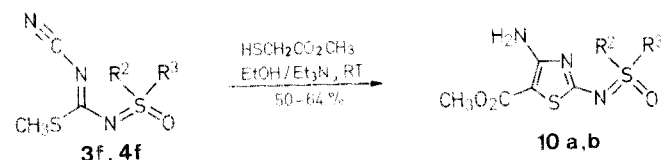
Aufgrund der CH-aciden Methylen-Gruppen des Sulfoximid-Restes und der elektrophilen Nitril-Gruppe in den Substitutionsprodukten **3a–h** und **4a–h** sollte ein Ringschluß zu Thiadiazin-Systemen möglich sein. Die Verbindungen **3a–e** lassen sich mit Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid zu den racemischen Thienothiadiazinen **5a–e** cyclisieren. Aus **3f–h** konnten die entsprechenden Produkte nicht erhalten werden.

5a–e sind wenig reaktive Amine; **5a** wurde mit Phenylisocyanat in das Harnstoff-Derivat **6** überführt.

Die Verbindungen **4a–d** reagieren mit Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid zu den ebenfalls racemischen Pyrimidothiadiazinen **7a–d**. Die zunächst gebildeten Thiadiazine **7a–d** reagieren unter den angewandten Bedingungen mit weiterem **4a–d** unter Abspaltung von Sulfoximid **2b** weiter zu **8a–d**. Um die Konstitution von **8a–d** zu bestätigen, wurden an **8b** NOE (Nuclear Overhauser Effekt)-Messungen durchgeführt. Einstrahlung in das Signal der Amino-Gruppe im ¹H-NMR-Spektrum ergab eine Verstärkung des Signals der Methyl-Gruppe am Schwefel um 7%, womit die ebenfalls denkbare Struktur **9** ausgeschlossen wäre.



3f und **4f** reagieren ähnlich wie vergleichbare *N*-Cyanthioimidsäureester mit Thioglykolsäuremethylester zu den Thiazolen **10a, b**.



N-(*N*-Cyanimidoyl)-sulfoximide **3a–d**, **3f–h**, **4a–d** und **4f–h**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

N-Cyanimidsäureester **1a–d**, **1f–h** (10 mmol) und Sulfoximide **2a–b** (10 mmol) werden 18 h unter Rühren auf 80°C erhitzt. Anschließend wird aus Ethanol umkristallisiert. **3d**, **3g**, **4d** und **4g** werden vor der Kristallisation in CH₂Cl₂ (50 mL) aufgenommen und über eine Säule (Durchmesser 2.5 cm, Länge 5 cm, Kieselgel 60 Macherey-Nagel, 0.063–0.2 mm/70–230 Mesh ASTM) mit CH₂Cl₂ (ca. 1000 mL) filtriert. Das Lösungsmittel wird im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand aus EtOH oder Toluol (nur **4d**) umkristallisiert.

Tabelle. Charakterisierung der neuen dargestellten Verbindungen

Produkt	Ausbeute (%)	Schmp. ^a (°C)	Summenformel ^b (Molmasse)	IR (KBr) ^c ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ /TMS) δ , <i>J</i> (Hz)
3a	59	152–153	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ OS (247.3)	2180	2.05–2.4 (m, 4H); 3.45–3.95 (m, 4H); 7.5–7.7 (m, 3H); 7.85–7.95 (m, 2H) ^{d,e}
3b	45	151	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ OS (261.4)	2180	2.0–2.65 (m, 7H); 3.3–4.2 (m, 4H); 7.35 (d, 2H, <i>J</i> = 8); 7.85 (d, 2H, <i>J</i> = 8) ^f
3c	67	134–135	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ OS (281.8)	2180	2.0–2.65 (m, 4H); 3.25–4.25 (m, 4H); 7.65 (d, 2H, <i>J</i> = 9); 7.95 (d, 2H, <i>J</i> = 9) ^f
3d	42	110–111	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ OS ₂ (253.3)	2200, 2160	2.0–2.65 (m, 4H); 3.3–4.2 (m, 4H); 7.15–7.45 (m, 1H); 7.85–8.1 (m, 1H); 8.35–8.6 (m, 1H) ^f
3e	60	102–103	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ OS (240.3)	2180	
3f	86	117–118	C ₇ H ₁₁ N ₃ OS ₂ (217.3)	2160, 2180	2.0–2.4 (m, 4H); 2.5 (s, 3H); 3.3–4.1 (m, 4H) ^f
3g	27	113	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S (237.3)	2180	2.0–2.65 (m, 4H); 3.3–4.2 (m, 4H); 6.9 (q, 1H, <i>J</i> ₁ = 2, <i>J</i> ₂ = 4); 7.75 (d, 1H, <i>J</i> = 4); 8.15 (d, 1H, <i>J</i> = 2) ^f
3h	65	133–134	C ₇ H ₁₁ N ₃ OS (285.3)	2180	1.9–2.6 (m, 7H); 3.25–3.95 (m, 4H) ^f
4a	57	156	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ OS (221.3)	2180	3.55 (s, 6H); 7.4–7.6 (m, 3H); 7.7–7.95 (m, 2H) ^f
4b	50	175–176	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ OS (235.3)	2180	2.35 (s, 3H); 3.55 (s, 6H); 7.25 (d, 2H, <i>J</i> = 8); 7.75 (d, 2H, <i>J</i> = 8) ^f
4c	70	198–199	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₃ OS (255.7)	2180	3.6 (s, 6H); 7.55 (d, 2H, <i>J</i> = 9); 7.85 (d, 2H, <i>J</i> = 9) ^f
4d	51	133–135	C ₈ H ₉ N ₃ OS ₂ (227.3)	2160, 2200	3.65 (s, 6H); 7.15–7.3 (m, 1H); 7.85–8.05 (m, 1H); 8.35–8.55 (m, 1H) ^f
4e	86	123	C ₈ H ₁₄ N ₄ OS (214.3)	2160	
4f	91	135–136	C ₅ H ₉ N ₃ OS ₂ (191.3)	2160, 2180	2.5 (s, 3H); 3.6 (s, 6H) ^f
4g	64	153–154	C ₈ H ₉ N ₃ O ₂ S (211.3)	2170	3.55 (s, 6H); 6.6–6.8 (m, 1H); 7.45–7.65 (d, 1H, <i>J</i> = 4); 7.85–8.0 (m, 1H) ^f
4h	50	140	C ₅ H ₉ N ₃ OS (159.2)	2180	2.4 (s, 3H); 3.65 (s, 6H) ^f
5a	74	170 (Zers.)	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ OS (247.3)	3290, 3310, 3420	2.0–3.9 (m, 6H); 6.3 (s, 2H); 7.25–7.7 (m, 3H); 8.0–8.45 (m, 2H) ^{d,g}
5b	65	213 (Zers.)	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ OS (261.4)	3320, 3420	2.0–3.9 (m, 9H); 6.25 (s, 2H); 7.2 (d, 2H, <i>J</i> = 8); 8.1 (d, 2H, <i>J</i> = 8) ^f
5c	46	208 (Zers.)	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ OS (281.8)	3320, 3420	2.0–3.9 (m, 6H); 6.45 (s, 2H); 7.6 (d, 2H, <i>J</i> = 9); 8.3 (d, 2H, <i>J</i> = 2) ^f
5d	62	163–164	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ OS ₂ (253.3)	3350, 3450	2.0–3.9 (m, 6H); 6.45 (s, 2H); 7.2–7.55 (m, 1H); 7.75–8.1 (m, 2H) ^f
5e	29	181 (Zers.)	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ OS (240.3)	3280, 3310, 3420, 3440	
8a	33	296 (Zers.)	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ OS (349.4)	3210, 3340, 3450	3.88 (s, 3H); 7.45–7.65 (m, 6H); 7.84 (s, 2H); 8.3–8.5 (m, 4H) ^{d,h}
8b	52	229	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ OS (377.5)	3210, 3360, 3470	2.40 (s, 6H); 3.87 (s, 3H); 7.35 (d, 4H, <i>J</i> = 8); 7.79 (s, 2H); 8.28 (d, 2H, <i>J</i> = 8); 8.36 (d, 2H, <i>J</i> = 8) ^d
8c	57	302 (Zers.)	C ₈ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ OS (418.3)	3200, 3360, 3460	4.0 (s, 3H); 7.1–7.45 (m, 4H); 7.55 (s, 2H); 7.9–8.35 (m, 4H) ^f
8d	47	285 (Zers.)	C ₁₄ H ₁₁ N ₅ OS ₃ (361.5)	3200, 3360, 3460	
10a	64	165–167	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₂ (275.4)	1660, 3120, 3170, 3260, 3420	2.1–2.5 (m, 4H); 3.4–4.0 (m, 7H); 7.05 (s, 2H) ⁱ
10b	50	154	C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₃ S ₂ (249.3)	1655, 1670, 3120, 3190, 3190, 3330, 3430, 3450	

^a Apparat 6304 der Fa. Elektrothermal, unkorrigiert.^b Die Elementaranalysen stimmen in den Fehlergrenzen von C $\pm$ 0.3%, H $\pm$ 0.3%, N $\pm$ 0.3% mit den berechneten Werten überein (Heracus CHN-Rapid).^c Perkin Elmer-Gerät 398.^d Bruker WP 300, 300 MHz.^e ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆/TMS): δ = 23.12, 52.64 (CH₂), 115.13 (quartäres Kohlenstoff-Atom), 128.14, 128.31, 132.09 (CH), 134.30, 175.68 (quartäre Kohlenstoff-Atome); Bruker WP 300.^f 60 MHz, Varian EM 360.^g ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆/TMS): δ = 17.41, 24.15, 55.03 (CH₃), 74.03 (quartäres Kohlenstoff-Atom), 127.98, 130.61 (CH), 137.42, 156.68, 159.45 (quartäre Kohlenstoff-Atome); Bruker WP 300.^h ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆/TMS): δ = 46.24 (CH₃), 87.31 (quartäres Kohlenstoff-Atom), 128.37, 128.53, 131.32, 132.00 (CH), 160.10, 162.06, 163.71, 166.48 (quartäre Kohlenstoff-Atome); Bruker WP 300.ⁱ Varian S-60T, 60 MHz.

N*[(*N*-Cyanimino)-(1-pyrrolidinyl)methyl]-sulfoximide **3e** und **4e**;*allgemeine Arbeitsvorschrift:**

N[(*N*-Cyanimino)(methylthio)methyl]-sulfoximide **3f** (2.17 g, 10 mmol) bzw. **4f** (1.91 g, 10 mmol) wird in Pyrrolidin (10 mL) 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das Pyrrolidin wird im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert.

4-Amino-6,7-dihydro-5*H*-thieno[2,1-*f*][1,2,4]thiadiazin-*S*-oxide **5a–e und 8-Amino-1-methylpyrimido[4,5-*e*][1,2,4]thiadiazin *S*-oxide **8a–d**;****allgemeine Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Suspension von trockenem Natriumhydrid (0.1 g) in wasserfreiem DMSO (10 mL) wird **3a–e** (1 mmol) bzw. **4a–d** (1 mmol) gegeben und 2 h gerührt. Nach Zugabe von MeOH (3 mL) zur Zerstörung des Natriumhydrids wird das Lösungsmittel abdestilliert (ca. 0.1 mbar, 50 °C Badtemperatur). Der Rückstand wird mit H₂O (100 mL) verrührt, filtriert und aus EtOH umkristallisiert.

***N*-Phenyl-*N'*-(2-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-thieno[2,1-*f*][1,2,4]thiadiazin-4-yl)-harnstoff-*S*-oxid (**6**):**

5a (0.25 g, 1 mmol) und Phenylisocyanat (0.12 g, 1 mmol) werden zusammen in Pyridin (10 mL) gelöst und 2 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf ca. 50 °C wird bis zur Trübung mit EtOH versetzt. Das Produkt kristallisiert bei Raumtemperatur analysenrein aus; Ausbeute 0.14 g (38%); Schmp. 217 °C (Zers.).

C₁₉H₁₈N₄O₂S ber. C 62.28 H 4.95 N 15.29
(366.5) gef. 62.48 4.99 15.43

IR (KBr): $\nu = 1700 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).

***N*-(4-Amino-5-methoxycarbonyl-2-thiazolyl)-sulfoximide **10a–b**; allgemeine Arbeitsvorschrift:**

3f (0.43 g, 2 mmol) bzw. **4f** (0.38 g, 2 mmol), Thioglykolsäuremethylester (0.21 g, 2 mmol) und Triethylamin (2 mL) werden in Ethanol (20 mL) gelöst und 48 h gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum wird in CHCl₃/EtOAc (4:1, 30 mL) aufgenommen und über eine Säule (Durchmesser 2.5 cm, Länge 20 cm, Kieselgel 60 Macherey-Nagel, 0.063–0.2 mm/70–230 Mesh ASTM) mit gleichem Lösungsmittelgemisch chromatographiert. Anschließend wird aus EtOH umkristallisiert.

Wir danken der Hoechst AG und der Degussa AG für Chemikalienspenden und der Herrmann Schlosser Stiftung für die Gewährung eines Stipendiums.

Prof. E. C. Taylor, Princeton University, zum 65. Geburtstag gewidmet.

Received: 9 February 1987; revised: 14 April 1987

- (1) Dietmar Kuhnt, *Teil der geplanten Dissertation*, Universität Frankfurt/Main, 1987.
- (2) Lwowsky, W. *Synthesis* **1971**, 263.
- (3) Kennewell, P. D., Taylor, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **1975**, 4, 189.
- (4) Kennewell, P. D., Taylor, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **1980**, 9, 477.
- (5) Satzinger, G., Stoss, P. *Arzneim. Forsch.* **1970**, 20, 1214.
- (6) Ried, W., Kuhnt, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 780.