

**Zur Chemie der 1,1-Dioxo-  
1,2-thiazin-carbonylverbindungen**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät  
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Herrn M. Sc. Zhenlin Bai  
geb. am 09. Dez. 1965 in Henan / China

Gutachter:

1. Prof. Dr. Egon Fanghänel, Halle
2. Prof. Dr. Gunter Israel, Halle
3. Frau Prof. Dr. Bärbel Schulze, Universität Leipzig

Halle (Saale), 2004

Datum der Verteidigung: 21.03.2005

**urn:nbn:de:gbv:3-000009122**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000009122>]

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Problemstellung .....</b>	<b>1</b>
1.1	3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine .....	1
1.2	3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-4 bzw. 6-carbaldehyde .....	1
1.3	Problemstellung .....	2
<b>2</b>	<b>Darstellung und Eigenschaften der 3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine .....</b>	<b>3</b>
2.1	Darstellung der 2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine .....	3
2.2	Chlorierung der 3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine .....	4
2.3	Formylierung der 4- bzw. 6-Chlor-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine .....	5
2.3.1	Formylierung der 6-Chlor-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine .....	5
2.3.2	Darstellung von 6-Methylthio-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-4-carbaldehyd .....	6
2.3.3	Formylierung des 2-Anisyl-4-chlor-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazins .....	7
2.4	Darstellung von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-6-carbaldehyd .....	7
2.5	Acylierung von 1,1-Dioxo-1,2-thiazinen zu 1,1-Dioxo-1,2-thiazin-6-yl-alkylketonen.....	8
<b>3</b>	<b>Ringtransformation von 1,2-Thiazin-4 bzw 6-carbaldehyden .....</b>	<b>11</b>
3.1	Ringtransformation von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyden mit 1,2-Diaminen zu 2,3-Dihydro-1,4-diazepinen .....	11
3.1.1	Darstellung neuartiger 2,3-Dihydro-1,4-diazepine durch Ringtransformation .....	11
3.1.2	Anwendung von 2,3-Dihydro-1,4-diazepinen in Silberhalogenid-Emulsionen.....	15
3.2	Ringtransformation der 1,2-Thiazin-4-carbaldehyde durch ortho-Phenylendiamin und Ethylamin .....	21
3.3	Ringtransformation von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyden mit Hydroxylamin.....	24
3.3.1	Darstellung von Oximen und Isoxazolen .....	24
3.3.2	Umsetzung von 4-Cyano-1,2-thiazin mit Hydrazinhydrat.....	31

3.4	Ringtransformation von 4-Chlor-1,2-thiazin-6-carbaldehyd mit Ammoniak zu einem 5-Chlorpyridinderivat .....	35
<b>4</b>	<b>Ringschlussreaktionen von 1,2-Thiazin-4 bzw. 6-carbaldehyden .....</b>	<b>38</b>
4.1	Ringschlussreaktion von 1,2-Thiazin-4 bzw. 6-carbaldehyden mit Schwefel zu Thienothiazinen .....	39
4.1.1	Darstellung von Thieno[3,4-c][1,2]thiazinen .....	39
4.1.2	Darstellung von Thieno[3,4-e][1,2]thiazinen .....	42
4.1.3	Elektrophile Substitution von Thieno[3,4-c][1,2]thiazinen .....	46
4.1.4	Elektrophile Substitution von Thieno[3,4-e][1,2]thiazinen .....	52
4.1.4.1	Nitrierung von Thieno[3,4-e][1,2]thiazin .....	52
4.1.4.2	Bromierung von Thieno[3,4-e][1,2]thiazin .....	54
4.1.4.3	Formylierung von Thieno[3,4-e][1,2]thiazin .....	55
4.2	Ringschlussreaktion von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyden in Anwesenheit von Selen .....	56
4.3	Ringschlussreaktionen von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyden mit Acetylenalkylcarb- oxylaten zu 1H-2,1-Benzothiazinen .....	58
4.4	Ringschlussreaktionen von 1,2-Thiazin-4 bzw. 6-carbaldehyden mit 1,1-Dicyano- 2-aryl-ethen zu 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-2,1 bzw. 2H-1,2-benzothiazinen .....	66
4.4.1	Ringschlussreaktionen von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyden mit 1,1-Dicyano-2-aryl- ethenen .....	66
4.4.2	Ringschlussreaktionen von 1,2-Thiazin-6-carbaldehyden mit 1,1-Dicyano-2-aryl- ethenen .....	70
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>78</b>
6.1	Physikalisch-chemische Untersuchungsmethoden .....	78
6.2	Darstellung der Ausgangsprodukte .....	79
6.2.1	2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine <b>1a-d</b> .....	79
6.2.2	Darstellung der 6- bzw. 4-Chlor-1,2-thiazine <b>2a-d</b> bzw. <b>3d</b> .....	80
6.2.3	Darstellung des 6-Methylthio-1,2-thiazins <b>2f</b> .....	81

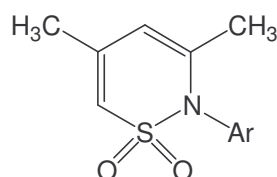
6.3	Darstellung der 1,2-Thiazincarbonylverbindung .....	82
6.3.1	1,2-Thiazin-4-carbaldehyde <b>4a-d,f</b> .....	82
6.3.2	1,2-Thiazin-6-carbaldehyd <b>5a</b> .....	83
6.3.3	1,2-Thiazin-6-carbaldehyd <b>5b</b> .....	84
6.3.4	1,2-Thiazinyl-methylketone <b>6</b> bzw. <b>7</b> .....	84
6.4	Ringtransformationen .....	85
6.4.1	Darstellung der 2,3-Dihydro-1,4-diazepine <b>8</b> .....	86
6.4.2	2,3-Dihydro-1,4-diazepiniumsalze <b>8</b> .....	91
6.4.2.1	2,3-Dihydro-1,4-diazepinium Bromide <b>8 · HBr</b> .....	91
6.4.2.2	Komplex von 2,3-Dihydro-1,4-diazepin <b>8</b> mit Silberion .....	91
6.4.3	1,2-Thiazin-4-yl-methylketone <b>13a,b</b> .....	91
6.4.4	Darstellung von <b>14a</b> unter Verwendung von Carbaldehyd <b>4a</b> und Ethylamin .....	92
6.4.5	Darstellung der Oxime <b>15a-d</b> aus 1,2-Thiazin-4-carbaldehyden <b>4a-d</b> mit Hydroxylamin .....	93
6.4.6	Darstellung von Isoxazolen <b>16a-d</b> aus den Oximen <b>15a-d</b> .....	94
6.4.7	Darstellung der 1,2-Thiazin-4-carbonitrile <b>19a,b</b> aus den Oximen <b>15a,b</b> .....	96
6.4.8	Ringspaltung des 6-Methylthio-1,2-thiazin-4-carbonitrils <b>19b</b> mit Hydrazin zu <b>22</b> und <b>23</b> .....	97
6.4.9	Oxidation von <b>23</b> mit H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> zum Sulfoxid <b>24</b> .....	98
6.4.10	Ringtransformation von 1,2-Thiazin-6-carbaldehyd <b>5a</b> mit Ammoniak zu <b>25</b> .....	98
6.4.11	Formylierung des Pyridinderivats <b>25</b> zu <b>26</b> .....	98
6.5	Ringschlußreaktionen .....	99
6.5.1	Darstellung der Thieno[3,4-c][1,2]thiazine <b>30a-c</b> .....	99
6.5.2	Darstellung des Thieno[3,4-e][1,2]thiazins <b>36</b> .....	101
6.5.3	Umsetzung des 1,2-Thiazinyl-methyldiketons <b>7</b> in Anwesenheit von Schwefel zum 1H-Pyrrol-3-carbaldehyd <b>39</b> .....	101
6.5.4	Bromierung des Thieno[3,4-c][1,2]thiazins <b>30c</b> .....	102
6.5.5	Thiocyanierung des Thieno[3,4-c][1,2]thiazins <b>30c</b> .....	103
6.5.6	Formylierung des Thieno[3,4-c][1,2]thiazins <b>30c</b> .....	103
6.5.7	Acetylierung des Thieno[3,4-c][1,2]thiazins <b>30c</b> .....	104
6.5.8	Darstellung des Thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-carbonitrils <b>42</b> .....	105
6.5.9	Nitrierung des Thieno[3,4-c][1,2]thiazins <b>30c</b> .....	106
6.5.10	Zur Reduktion von 7-Nitro-thieno[3,4-c][1,2]thiazin <b>44</b> .....	107
6.5.11	Nitrierung des Thieno[3,4-e][1,2]thiazins <b>36</b> mit Salpetersäure zu <b>49</b> .....	107

6.5.12	Bromierung des Thieno[3,4-e][1,2]thiazins <b>36</b> mit Brom zu <b>50</b> .....	108
6.5.13	Formylierung des Thieno[3,4-e][1,2]thiazins <b>36</b> .....	109
6.5.14	Darstellung des 1H-Furo[3,4-c][1,2]thiazins <b>54</b> .....	110
6.5.15	Darstellung der 1H-2,1-Benzothiazin-6(7)-(di)carbonsäure(di)alkylester <b>58a-d</b> ...	110
6.5.16	Darstellungen der verwendete Benzylidenmalononitrile .....	113
6.5.17	Darstellung der 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-2,1-benzothiazine <b>64a-c,c'</b> .....	114
6.5.18	Ringschluß der Thiazin-6-carbaldehyde <b>5a,b</b> mit p-Methoxybenzylidenmalonodinitril zu 5,6,7,8-Tetrahydro-2H-1,2-benzothiazinen <b>65a,b</b> .....	117
<b>7</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>119</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>123</b>

## 1 Einleitung und Problemstellung

Gegenstand der Untersuchungen ist die Chemie der 2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine (im Folgenden meist nur „Thiazine“ genannt) und der Thiazin-4 bzw. 6-carbonylverbindungen, die eine interessante Reaktivität aufweisen.

### 1.1 3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine



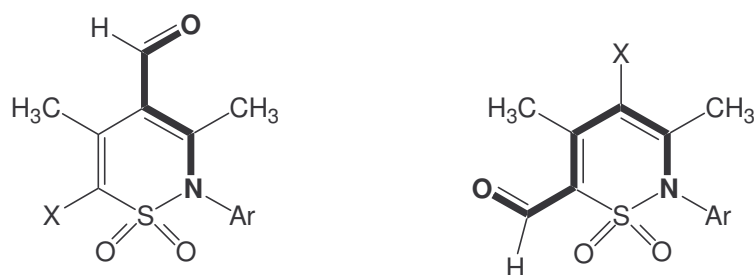
2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine

#### Schema 1

Aufgrund der NMR-spektroskopisch nachweisbaren erhöhten Elektronendichte in 4- und 6-Position des 1,1-Dioxo-1,2-thiazinrings<sup>[1,2]</sup> greifen elektrophile Reagenzien bevorzugt an diesen Stellen an. Durch Vilsmeier-Haack-Formylierung mit DMF / POCl<sub>3</sub> lassen sich 2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine in Thiazin-6-carbaldehyde überführen<sup>[3,4]</sup>. Durch Iodierung mit Jod in Anwesenheit von HgO oder Hg(OAc)<sub>2</sub> wurden entsprechenden iodierte Thiazinderivate gewonnen<sup>[5]</sup>. Bei der Reaktion von 2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazinen mit Sulfurylchlorid in Chloroform können 4- und 6-Chlorthiazine und stärker chlorierte Verbindungen dargestellt werden<sup>[6]</sup>. Desweiteren wurden die Thiocyanierung<sup>[7]</sup>, die Dialkylaminomethylierung nach MANNICH zu 6-Dialkylaminomethylthiazinen<sup>[8]</sup> und die Acylierung mit Carbonsäureanhydriden zu 6-Acyl-1,1-dioxo-1,2-thiazinen<sup>[9,10]</sup> untersucht. Besonders mittels Dichlormethylmethylether (DCME) und Titan-tetrachlorid wurden in 6-Stellung substituierte 2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine zu Thiazin-4-carbaldehyden fomyliert, die als Ausgangstoffe für Heterocyclensynthesen vielseitig zur Verwendung kamen<sup>[11]</sup>.

### 1.2 3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-4 bzw. 6-carbaldehyde

Thiazin-4 bzw. 6-carbaldehyde können als „maskierte 1,3- bzw. ungesättigte 1,5-Dicarbonylverbindungen“ aufgefasst werden.



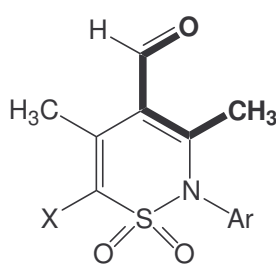
### 1,2-Thiazin-carbaldehyde

als „maskierte“ 1,3- bzw. 1,5-Dicarbonylverbindungen

#### Schema 2

Sie gehen mit Stickstoffbasen Ringtransmutationsreaktionen zu neuen Verbindungen ein. Es ist bekannt, dass 1,1-Dioxo-1,2-thiazin-6-carbaldehyde mit Ammoniak, primären Aminen, Hydroxylamin und Hydrazinen zu substituierten Pyridin-3-sulfonaniliden bzw. Pyrido[3,4-b]indolen reagieren<sup>[12,13]</sup>. Weiterhin können durch Ringtransformationen von Thiazin-4-carbaldehyden mit Hydrazinen bzw. mit Amidinen Pyrazol- und Pyrimidinderivate dargestellt werden<sup>[11,14]</sup>. Bei der Umsetzung von Thiazin-4-carbaldehyden mit 1,2-Ethylendiamin wurde eine Ringtransformation zu 2,3-Dihydro-1,4-diazepinen beobachtet<sup>[15]</sup>.

Außerdem wurden Ringschlussreaktionen von Thiazin-4-carbaldehyden als „2,3-verbrückte Crotonaldehyde“ mit Schwefel/Triethylamin zu Thieno[3,4-c][1,2]thiazinen beschrieben, was auf die CH-Acidität der C3-Methylgruppe hinweist<sup>[16]</sup>.



„2,3-verbrückte Crotonaldehyde“

#### Schema 3

### 1.3 Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit bestand die Aufgabe,

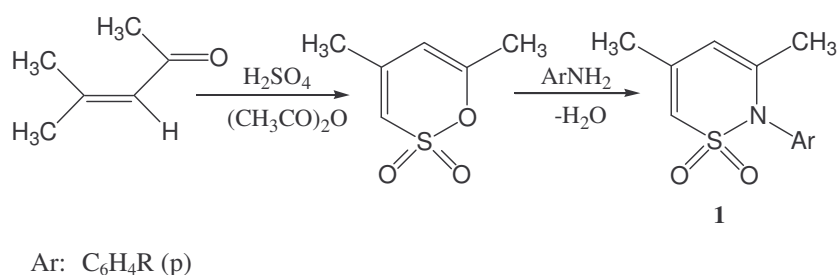
- a) die Verallgemeinerungsfähigkeit der 1,4-Diazepinbildung aus 1,2-Thiazin-4-carbaldehyden zu überprüfen und die Wirkung der Verbindungen auf photographische Emulsionen zu untersuchen,
- b) Bedingungen zur Ringtransformation von Oximen der Thiazin-4-carbaldehyde in substituierte Isoxazole aufzufinden,
- c) neue Vertreter der Thieno[3,4-c][1,2]-thiazine darzustellen und diese Verbindungsklasse chemisch zu charakterisieren,
- d) das Potential der 1,2-Thiazin-4 und 6-carbonylverbindungen für neue Ringschlussreaktionen auszuloten.

Die Struktur neuer Verbindungen sollte insbesondere durch zweidimensionale NMR-spektroskopische Methoden aufgeklärt bzw. gesichert werden.

## 2 Darstellung und Eigenschaften der 3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine

### 2.1 Darstellung der 2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine

2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine sind über die Stufe des entsprechenden „Sultons“ aus einfachen Edukten wie Mesityloxid, Schwefelsäure und Arylaminen zugänglich. Sie sind leicht abwandelnbar und stellen somit gute Edukte für eine breite Palette von neuen Verbindungen dar.



<b>1</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>
R	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

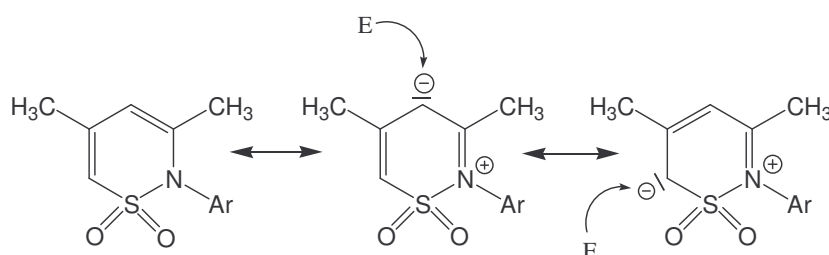
Schema 4



Das Sulton<sup>[17]</sup> (4,6-Dimethyl-2,2-dioxo-1,2-oxathiin) als ungesättigter innerer Sulfonsäureester wurden nach MOREL und VERKADE durch Umsetzung von Mesityloxid mit Schwefelsäure in Acetanhydrid in Ausbeuten um 40% erhalten<sup>[18]</sup>. Die Darstellung der in dieser Arbeit verwendeten 2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine **1** (Butadiensultame<sup>[19]</sup>) erfolgt nach HELFERICH et. al. durch Reaktion des 4,6-Dimethyl-2,2-dioxo-1,2-oxathiins mit primären aromatischen Aminen. Die Kondensationstemperatur ist abhängig von der Basizität des eingesetzten Amins und liegt unter Verwendung von Arylaminen in der Regel zwischen 140 und 200°C<sup>[20,21]</sup>.

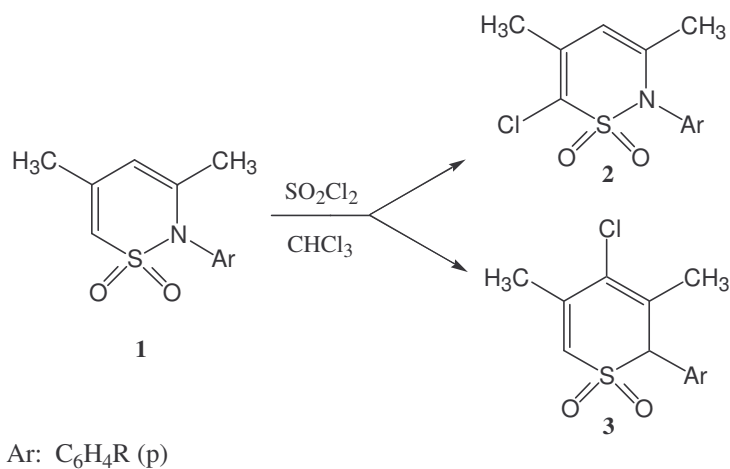
## 2.2 Chlorierung der 3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine

Die Reaktivität der 1,2-Thiazine **1** kann durch die angegebenen Grenzstrukturen beschrieben werden. In 4- und 6-Position des 1,1-Dioxo-1,2-thiazinrings bestehen hohe Elektronendichten. Deshalb greifen elektrophile Reagenzien bevorzugt an diesen Stellen an.



### Schema 5

Es wurden Monochlorierungsprodukte in 4- und 6-Position der Thiazine **1** durch Reaktion mit Sulfurylchlorid im Molverhältnis 1:1 bei Raumtemperatur dargestellt<sup>[6]</sup>. Die Produkte erwiesen sich durch spektroskopische Analyse als Gemische der 4- und 6-Chlor-1,2-thiazine, die durch Umkristallisation mit Methanol zum Teil getrennt werden konnten.



1, 2, 3	a	b	c	d
R	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

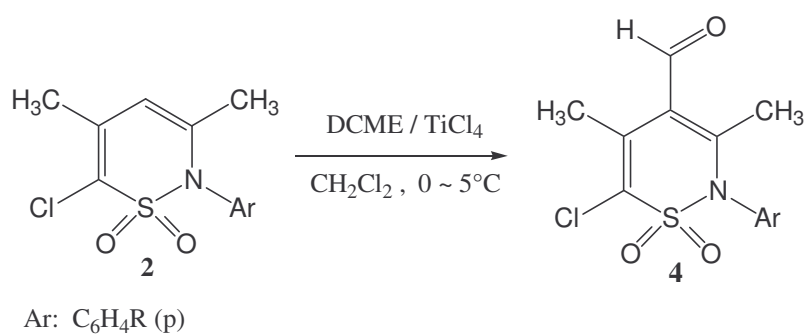
### Schema 6

Beobachtet wurde, dass das 4-Chlor-2-(p-methoxyphenyl)-1,2-thiazin **3d**, das im Produktgemisch im Vergleich zum 6-Chlorisomer **2d** im Unterschuß vorliegt, aus einer verdünnten methanolischen Lösung als sauberes Produkt in Form von Nadeln auskristallisiert. In der Lösung verbleibt das 6-Chlorisomer angereichert. Es konnte nicht ganz rein gewonnen werden, war aber in dieser Form für weitere Umsetzungen verwendbar. Im Falle der anderen 2-Aryl-1,2-thiazine (**1a**, **1b**, **1c**) entstehen bevorzugt die 6-Chlorderivate (**2a**, **2b**, **2c**), die durch Umkristallisation rein erhalten wurden.

### 2.3 Formylierung der 4- bzw. 6-Chlor-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine

Durch Formylierung der 1,2-Thiazine **2** und **3** konnten mittels Dichlormethylmethylether (DCME) und Titan-tetrachlorid in Dichlormethan die entsprechenden 1,2-Thiazin-4 bzw. 6-carbaldehyde dargestellt werden<sup>[11]</sup>.

#### 2.3.1 Formylierung der 6-Chlor-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine



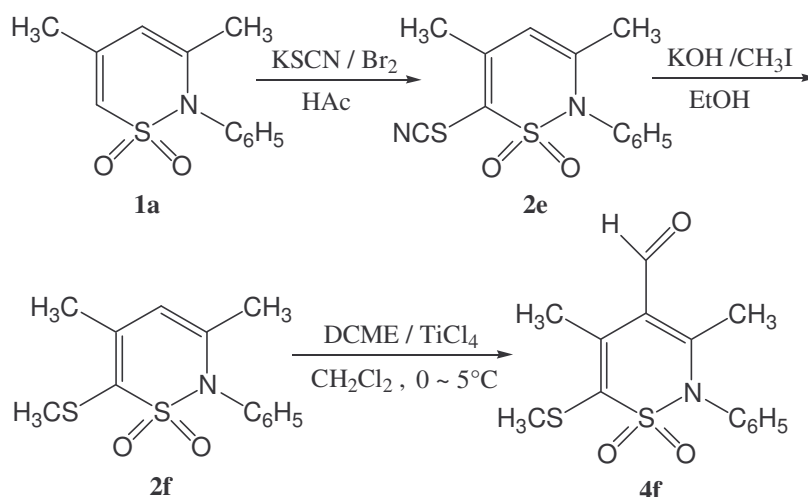
2, 4	a	b	c	d
R	H	Cl	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

### Schema 7

Die Reaktion läuft mit dem in Schema 7 angegebenen Formylierungsmittel bei 0 bis 5°C glatt ab. Da man zur Darstellung von **4d** von einem unsauberen Ausgangsprodukt **2d** ausgehen musste, wurde das Produkt mit Cyclohexan : Essigester = 2 : 1 säulenchromatographisch an Kieselgel 60 getrennt. Reinigung durch Umkristallisation ist weniger effektiv, außerdem tritt in Alkoholen teilweise Acetalisierung ein, wodurch sich zusätzliche Schwierigkeiten ergeben. Die Rohprodukte von **4a**, **4b**, **4c** kann man aber durch Umkristallisation aus Ethanol oder säulenchromatographische Trennung mit Cyclohexan : Essigester = 4 : 1 an Kieselgel 60 rein darstellen. Die Ausbeuten liegen zwischen 53 und 77 %.

### 2.3.2 Darstellung von 6-Methylthio-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-4-carbaldehyd

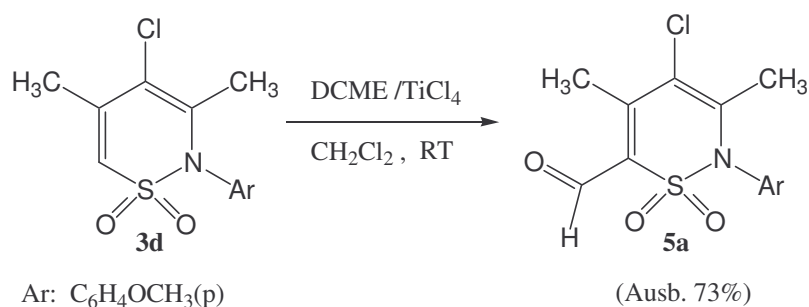
Nach Blockierung der 6-Position des Thiazins **1a** mit der Methylthiogruppe (über **2e** bis **2f**) kann man den 6-Methylthio-1,2-thiazin-4-carbaldehyd **4f** leicht durch anschließende Formylierung mit DCME/TiCl<sub>4</sub> erhalten<sup>[11]</sup>.



Schema 8

### 2.3.3 Formylierung des 2-Anisyl-4-chlor-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazins

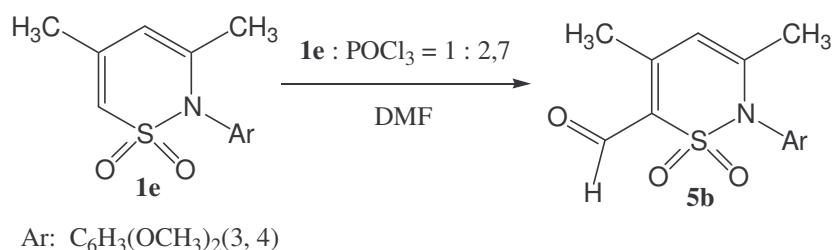
Im Vergleich zum 6-Chlor-1,2-thiazin **2d** ist das 4-Chlor-1,2-thiazin **3d** weniger reaktiv und muß bei höherer Temperatur (Raumtemperatur) und längerer Zeit mit Dichlormethylmethylether (DCME) /Titanetetrachlorid formyliert werden. Der Thiazin-6-carbaldehyd **5** ist reaktiver als der 4-Carbaldehyd **4d**, was in der leichteren Acetalisierung (bereits bei Raumtemperatur) zum Ausdruck kommt. Deshalb wird das Rohprodukt nicht durch Umkristallisieren aus Ethanol, sondern durch säulenchromatographische Trennung aufgearbeitet. Der Carbaldehyd wird mit guter Ausbeute gewonnen.



Schema 9

## 2.4 Darstellung von 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-6-carbaldehyd

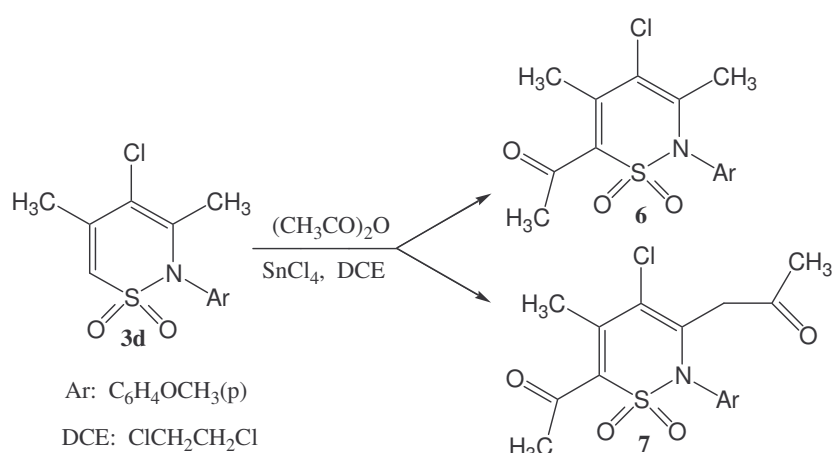
Die Formylierung der Sultame zu Thiazin-6-carbaldehyden kann man auch nach Vilsmeier-Haack mit  $\text{POCl}_3$  / DMF ausführen. Der Thiazin-6-carbaldehyd **5b** wurde auf diesem Wege, ausgehend vom 1,2-Thiazin **1e**, in einer Ausbeute von 30% dargestellt.



**Schema 10**

## 2.5 Acylierung von 1,1-Dioxo-1,2-thiazinen zu 1,1-Dioxo-1,2-thiazin-6-yl-alkylketonen

Es ist bekannt, dass durch Umsetzung von 1,2-Thiazinen **1** mit Essigsäureanhydrid und Zinntetrachlorid in 1,2-Dichlorethan bei Raumtemperatur 1,2-Thiazin-6-yl-alkylketone dargestellt werden können<sup>[9]</sup>. Auf diesem Wege wurden nicht nur das Keton **6**, sondern auch das Diketon **7** aus einem Gemisch von Thiazin und Acylierungsmittel (Molverhältnis 1 : 6,4) aus dem 1,2-Thiazin **3d** erhalten. Das anfallende Produktgemisch wurde säulenchromatographisch getrennt. Mit überschüssigem Essigsäureanhydrid führt die Acetylierung bei Raumtemperatur mit ansteigender Reaktionszeit zu steigender Diketonausbeute **7** (s. Tabelle 1).



**Schema 11**

**Tabelle 1** Bildungsverhältnis von **6** : **7** in Abhängigkeit von der Reaktionszeit

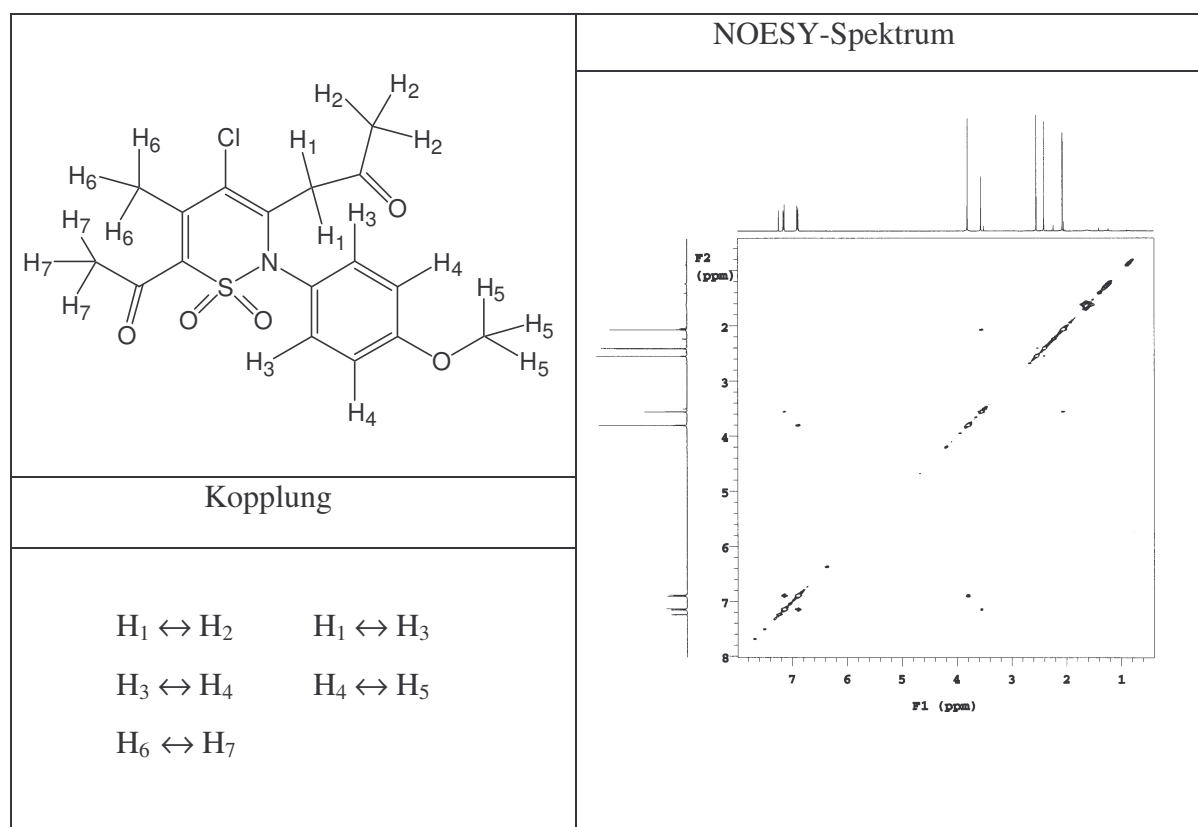
Reaktionszeit (Stdn.)	24	48	72
Verhältnis <b>6</b> : <b>7</b>	1 : 2	1 : 3	1 : 4

Die Struktur des Ketons **6** wurde mit Hilfe von NMR-Daten gesichert. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **6** fehlt im Vergleich zu **3d** das C6-H-Signal (6,30 ppm) und das Signal der C5-CH<sub>3</sub>-Gruppe wird auf Grund der Akzeptorwirkung der Acetylgruppe (COCH<sub>3</sub>: 2,54 ppm) tieffeld verschoben (2,41 ppm gegenüber 2,20 ppm in **3d**). Erwartungsgemäß wurden im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum für **6** ein Carbonylsignal (193,1 ppm) und für **7** zwei Carbonylsignale (192,0 u. 200,1 ppm) beobachtet. Auch die  $^1\text{H}$ -NMR Signale für **7** stützen die angegebene Struktur (s. Tabelle 2).

**Tabelle 2**  $^1\text{H}$ -NMR-Daten der Verbindungen **3d**, **6** und **7**(Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>)

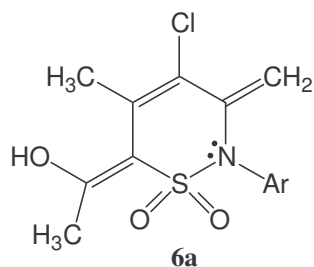
	Signale im $^1\text{H}$ -NMR (ppm)					
	CH <sub>3</sub> (s)	COCH <sub>3</sub> (s)	CH <sub>2</sub> (s)	OCH <sub>3</sub> (s)	CH(s)	ArH(d, d)
<b>3d</b>	2,05 2,20			3,81	6,30	6,93 7,16
<b>6</b>	2,12 2,41	2,54		3,81		6,93 7,13
<b>7</b>	2,41	2,07 2,54	3,55	3,80		6,90 7,13

Zur Absicherung der angegebenen Struktur von **7** wurde ein  $^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum aufgenommen und durch die Wechselwirkung H<sub>1</sub>↔H<sub>3</sub> und H<sub>6</sub>↔H<sub>7</sub> die Acetylierung der aciden Methylgruppe in 3-Stellung des Thiazinrings – und nicht der in 5-Stellung – bewiesen (s. Abbildung 1).



**Abbildung 1**  $^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum und H-H-Wechselwirkungen von **7**

Eine Erklärung findet die Zweifachacetylierung von **3d** in der Verminderung der Elektronendichte im Thiazinring durch die Einführung des Acetylrestes in 6-Stellung. Die CH-Acidität der 3-Methylgruppe sollte dadurch so stark erhöht werden, dass es unter der Einwirkung der Lewisäure  $\text{SnCl}_4$  auf die Carbonylgruppe zur merklichen Tautomerbildung **6a** im Tautomeriegleichgewicht kommen sollte:



**Schema 12**

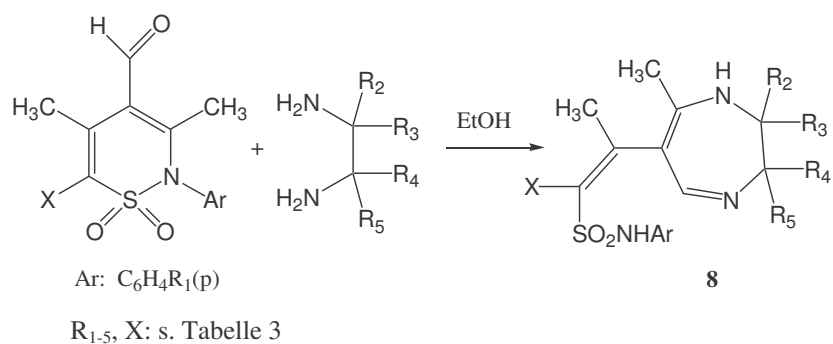
Die Methylengruppe in **6a** mit dem nachbarständigen Stickstoff (Enaminstruktur!) ist leicht elektrophil angreifbar. Ähnliche Substitutionen werden auch bei der Formylierung von **1** mit dem Vilsmeier-Reagenz<sup>[4]</sup> bzw. bei der Halogenierung von **1**<sup>[6, 20]</sup> beobachtet.

### 3 Ringtransformation von 1,2-Thiazin-4 bzw. 6-carbaldehyden

#### 3.1 Ringtransformation von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyden mit 1,2-Diaminen zu 2,3-Dihydro-1,4-diazepinen

##### 3.1.1 Darstellung neuartiger 2,3-Dihydro-1,4-diazepine durch Ringtransformation

Allgemein werden 2,3-Dihydro-1,4-diazepine durch Erhitzen einer 1,3-Dicarbonylverbindung und eines 1,2-Ethylendiamins in Eisessig dargestellt<sup>[22]</sup>. Durch Ringtransformationen der Thiazin-4-carbaldehyde mit Ethylendiamin wurden zwei Vertreter der 2,3-Dihydro-1,4-diazepine mit neuartigem Substitutionsmuster erhalten<sup>[15]</sup>. Um zu prüfen, in wieweit diese Ringtransformation verallgemeinerungsfähig ist, wurde sowohl die Struktur des 1,2-Thiazin-4-carbaldehydes als auch des 1,2-Diaminoethanderivates variiert (s. Tabelle 3).



**Schema 13**

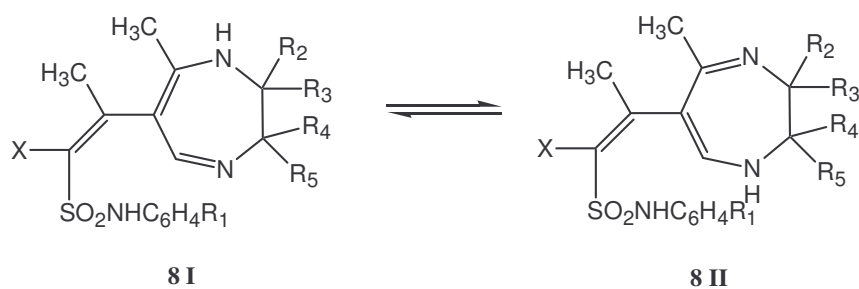


**Tabelle 3** 2,3-Dihydro-1,4-diazepine **8a-j** sowie entsprechende Ausbeuten  
(für Schema 13)

Produkt <b>8</b>	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Ausbeute in %
<b>a</b> <sup>[15]</sup>	Cl	H	H	H	H	H	60
<b>b</b> <sup>[15]</sup>	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	70
<b>c</b>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	68
<b>d</b>	SCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	50
<b>e</b>	Cl	H	H	-(-CH <sub>2</sub> -) <sub>4</sub> - (1S, 2S)	H	H	55
<b>f</b>	Cl	H	H	-(-CH <sub>2</sub> -) <sub>4</sub> - (1R, 2R)	H	H	47
<b>g</b>	Cl	Cl	H	H	H	H	60
<b>h</b>	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	80
<b>i</b>	Cl	CH <sub>3</sub>	H	-(-CH <sub>2</sub> -) <sub>4</sub> - (1R, 2R)	H	H	50
<b>j</b>	Cl	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	86

In allen Fällen verläuft die Ringtransformation zu den 2,3-Dihydro-1,4-diazepinen erfolgreich. Die Produkte werden als weiße Feststoffe in einer Ausbeute von 47 bis 86 % gewonnen. Das Ethylendiamin ergibt im Vergleich mit den sterisch stärker belasteten Diaminen die höheren Ausbeuten. Außerdem scheinen Donatorsubstituenten im Arylrest die Reaktion zu begünstigen, da bei gleichem Diamin die Ausbeuten für **8h, j** deutlich über denen von **8a, g** liegen.

Die dargestellten 2,3-Dihydro-1,4-diazepine können in zwei tautomeren Formen vorliegen. Eine denkbare Diiminof orm kann aus energetischen Gründen ausgeschlossen werden<sup>[23]</sup>.



**Schema 14**

In DMSO-d<sub>6</sub> wird für die Diazepine **8** ein stark verbreitertes Signal für das Diazepin-NH-Proton bei etwa 10,1 ppm beobachtet, so dass in der NMR-Zeit-Skala langsame Protonaustauschprozesse ablaufen müssen.

Das Bild ändert sich bei Zusatz von etwas D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zur DMSO-d<sub>6</sub>-Lösung, wodurch sich Diazepiniumsalze bilden. Erwartungsgemäß werden im Bereich von 9,3 bis 10,7 ppm drei Signale registriert, die den NH-Protonen in **8** zuzuordnen sind.

Aufgrund der Unterschiede der Substituenten R<sub>2</sub>-R<sub>5</sub> werden in Tabelle 4 nur die in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren vergleichbaren Signale zusammengefasst.

**Tabelle 4** <sup>1</sup>H-NMR-Daten der 2,3-Dihydro-1,4-diazepinen **8**  
(Lösungsmittel: DMSO-d<sub>6</sub> / TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

Verbindung	<sup>1</sup> H-NMR-Verschiebungen, ppm			
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	2NH
<b>8a</b> <sup>[15]</sup>	1,82	2,11	7,04(s)	9,87, 10,33, 10,58
<b>8b</b> <sup>[15]</sup>	1,93	2,28	7,00-7,10*	9,80, 10,21, 10,29
<b>8c</b>	1,89	2,11	6,85(t)	9,90(d), 10,38
<b>8e</b>	1,80, 1,89	2,06, 2,13	6,82, 6,99(2t)	9,45-10,60(m)
<b>8f</b>	1,82, 1,90	2,07, 2,15	6,84, 7,03(2t)	9,45-10,06(m)
<b>8h</b>	1,86	2,11	6,99*	9,90, 10,27, 10,40
<b>8i</b>	1,83, 1,90	2,08, 2,15	6,84(t), 7,03*	9,30-10,30(m)
<b>8j</b>	1,78	2,11	6,80-7,10*	9,73, 10,20

\* Das CH-Signal überlagert sich mit den Signalen des Arylrestes

Bemerkenswert ist es, dass die Signale von den mit Cyclohexan-1,2-diamin transformierten Produkte **8e**, **8f** und **8i** im Verhältnis 3 zu 2, mit Ausnahme von den Signalen des Cyclohexan- und Phenylrings, auftreten. Dieses Phänomen wird durch das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **8e** deutlich illustriert (s. Abbildung 2). Die Signale von C7'-CH<sub>3</sub>, C2-CH<sub>3</sub> und C5'-H treten jeweils bei 1,89, 2,13 und 6,82 ppm (höhere Intensität), und bei 1,80, 2,06 und 6,99 ppm (geringere Intensität) auf. Für die zwei NH-Signale werden ebenfalls mehrere Signale bei 9,45-10,60 ppm beobachtet.

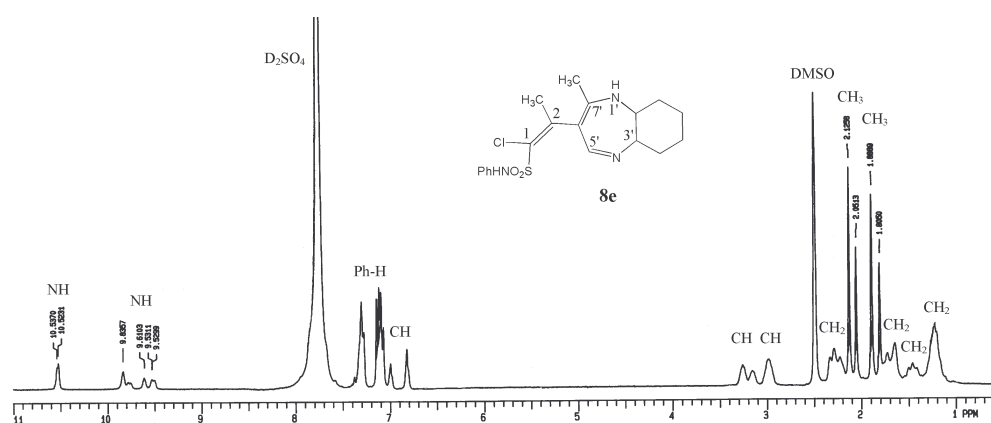


Abbildung 2  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **8e** ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ [ppm])

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **8e**, **8f** und **8i** beobachtet man vergleichbare Signalmuster zweier Isomere, mit Ausnahme der Methinengruppen des Phenylrings (s. Abbildung 3).

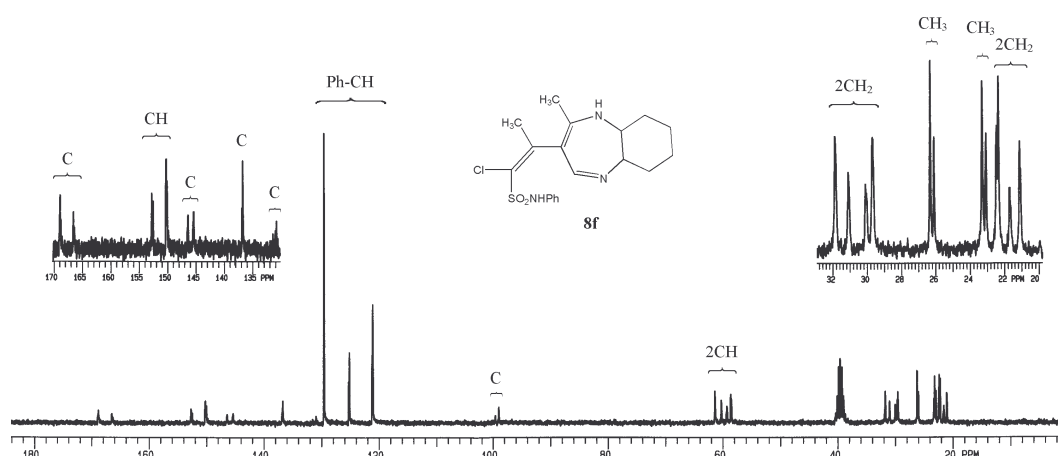
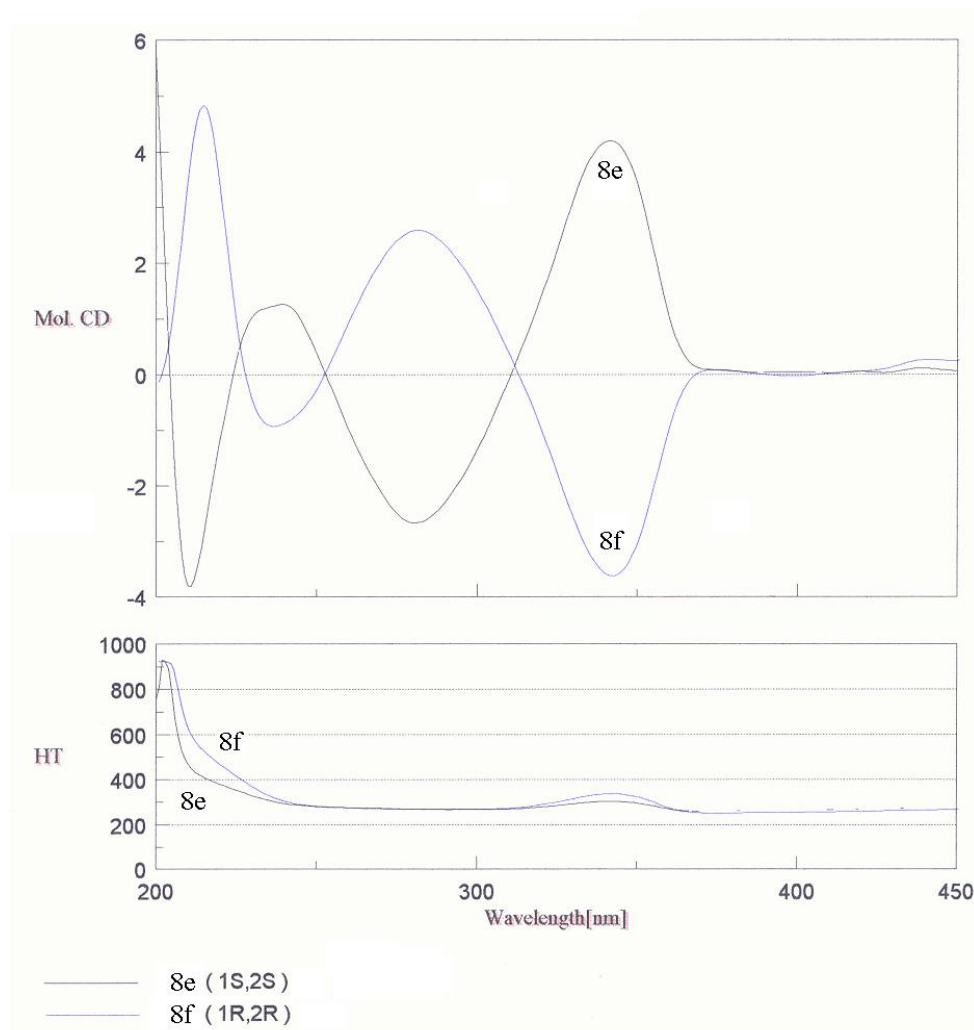


Abbildung 3  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **8f** ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ [ppm])

Das bedeutet, dass bei **8e**, **8f** und **8i** nicht nur die bereits erwähnten Tautomeren **8I** und **8II** im schnellen Protonenaustausch existieren, sondern stabile Isomere vorliegen.

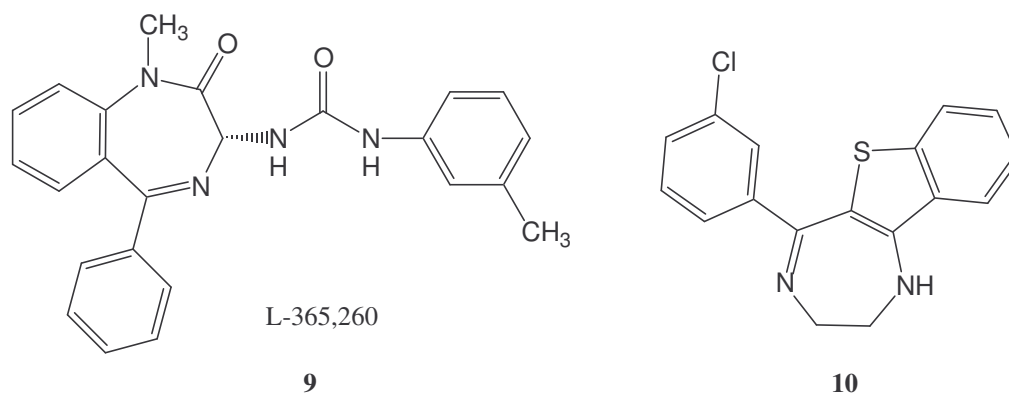
Außerdem wurden auch die UV-Vis-Spektren der Verbindung **8e** und **8f** untersucht. Die UV-Absorptionsmaxima  $\lambda_{\text{max}}$  sind gleich bei 346 nm. Die Extrema (Maximum bzw. Minimum) der Molar-Circulardichroismus-Kurven (Mol. CD) von **8e** und **8f** entsprechen sich (s. Abbildung 4). Durch die Daten wird nachgewiesen, dass während der Reaktion keine Racemisierung der chiralen Zentren eingetreten ist, was auch nicht erwartet wurde.



**Abbildung 4** Molar-Circulardichroismus-Kurven von **8e** und **8f** (1N HCl).

### 3.1.2 Anwendung von 2,3-Dihydro-1,4-diazepinen in Silberhalogenid-Emulsionen

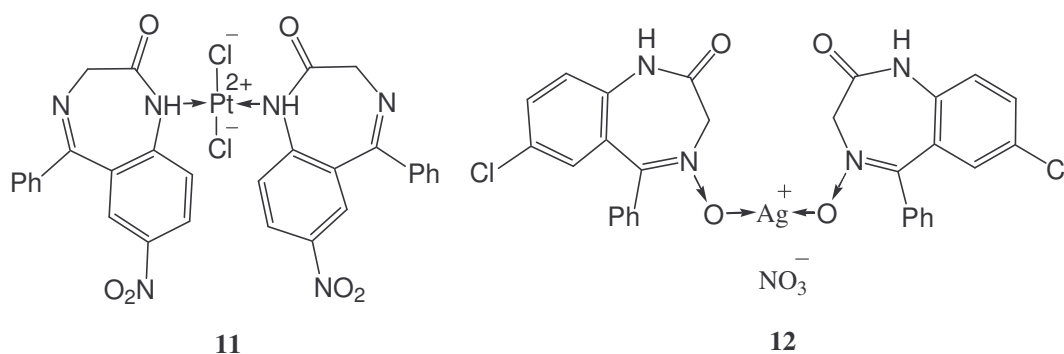
Zahlreiche 2,3-Dihydro-1,4-diazepinderivate haben pharmakologische Bedeutung, z.B. L-365,260 (**9**) als Gartrin/Cholecystokinin-B-Rezeptor-Antagonist oder auch **10** als Antitumor Drug <sup>[24][25][26]</sup>.



### Schema 15

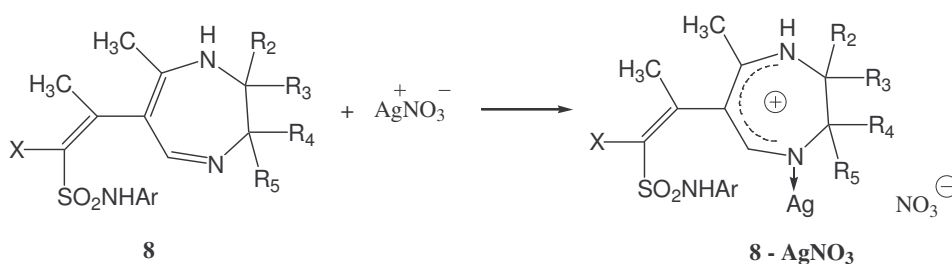
Wir fanden eine neue Anwendung der dargestellten 2,3-Dihydro-1,4-diazepine **8**, und zwar als Klarhalter in Silberhalogenid-Emulsionen.

In der Literatur sind eine Vielzahl von Komplexen der 1,3-Dihydro-1,4-benzodiazepin-2-one mit Metallionen, z. B. mit Platin(II) **11**<sup>[27]</sup>, Kobalt(II)<sup>[28]</sup>, sowie Silber(I) **12**<sup>[29]</sup> beschrieben.



### Schema 16

Aus der leichten Protonierung der 2,3-Dihydro-1,4-diazepine **8** zu den 1,4-Diazepiniumsalzen wurde die Vermutung abgeleitet, dass auch diese Verbindungen mit Metallionen in starke Wechselwirkung treten könnten. Als möglicher Partner wurden Silberionen ausgewählt. In der Tat beobachtet man, dass sich schwerlösliche Diazepine in Acetonitril bei Zusatz von  $\text{AgNO}_3$  auflösen, was auf eine Diazepiniumsalzbildung hinweisen sollte.



### Schema 17

Da die vorliegenden Diazepine mit der Sulfonamid- bzw. S-Methylgruppierung weitere Strukturelemente erhalten, die mit Silberionen in Wechselwirkung treten können, wurden sie als Klarhalter in AgX-Emulsionen eingesetzt und ausgeprüft. Das außerordentlich bewerkenswerte Ergebnis dieser Untersuchungen ist, dass die eingesetzten Diazepiniumbromide zu einem verbesserten Empfindlichkeitsschleierverhältnis führen, d.h. bei Verringerung des Schleiers eine Erhöhung der photographischen Empfindlichkeit bewirken.

Die Einprüfung erfolgte als Begießzusatz nach der chemischen Nachreife in zwei unterschiedlich empfindlichen Bromid-Iodid-Emulsionen in Konzentrationen von:

1 =  $10,0 \times 10^{-3}$  mol/mol Ag; 2 =  $1,0 \times 10^{-3}$  mol/mol Ag; 3 =  $0,1 \times 10^{-3}$  mol/mol Ag.

**Tabelle 5** Ausprüfung des Klarhalters **8j · HBr** in einer AgX-Emulsion,

#### Frischprüfung

<i>Emulsion</i>	<i>Sens.-Konz.</i>	$D_{min}$	$E$	<i>Gamma</i>	$D_{max}$
EM1	0	0,13	20,4	0,47	0,97
EM1	1	0,12	20,8	0,46	1,02
EM1	2	0,11	21,3	0,49	0,99
EM1	3	0,11	20,9	0,45	1,00
EM2	0	0,09	18,3	0,83	2,08
EM2	1	0,08	19,5	0,87	2,08
EM2	2	0,09	19,6	0,80	2,00
EM2	3	0,10	18,8	0,87	2,06

Es deutet sich ein Empfindlichkeitsgewinn durch den Zusatz des Sensibilisators **8j · HBr** mit der Konzentration 2 von ca. 1 EZ (entspricht etwa 1 DIN) in beiden Emulsionen an.

**Tabelle 6** Ausprüfung des Klarhalters **8j · HBr** in einer AgX-Emulsion,  
Heizschrankprüfung

<i>Emulsion</i>	<i>Sens.-Konz.</i>	$D_{min}$	$E$	$\Gamma$	$D_{max}$
EM1 FR	0	0,16	20,2	0,45	1,01
EM1 HZ	0	0,36	18,5	0,52	1,18
EM1 FR	1	0,14	20,9	0,43	0,92
EM1 HZ	1	0,44	17,9	0,33	1,02
EM1 FR	2	0,13	21,2	0,70	1,16
EM1 HZ	2	0,47	16,9	0,39	1,13
EM1 FR	3	0,13	21,5	0,49	1,69
EM1 HZ	3	0,47	16,9	0,28	0,96
EM2 FR	0	0,10	18,4	0,76	1,93
EM2 HZ	0	0,39	19,6	0,78	2,08
EM2 FR	1	0,09	19,8	0,81	2,07
EM2 HZ	1	0,40	19,2	0,98	2,23
EM2 FR	2	0,11	19,8	0,88	2,38
EM2 HZ	2	0,44	21,4	1,19	2,46
EM2 FR	3	0,12	20,8	0,80	2,14
EM2 HZ	3	nicht	auswertbar	völlig	verschleiert

Bei der Heizschrankprüfung wird für die Emulsion EM2 mit der Konzentration 3 ein Empfindlichkeitsgewinn erzielt. Der Schleier steigt im Heizschrank etwas stärker an als ohne Zusatz.

**Tabelle 7** Ausprüfung des Klarhalters **8h · HBr** in einer AgX-Emulsion,  
Frischprüfung

<i>Emulsion</i>	<i>Sens.-Konz.</i>	$D_{min}$	$E$	<i>Gamma</i>	$D_{max}$
EM1	0	0,13	20,3	0,50	0,99
EM1	1	0,13	20,6	0,49	1,08
EM1	2	0,10	20,8	0,41	0,98
EM1	3	0,12	20,7	0,53	1,05
EM2	0	0,11	17,1	0,96	2,00
EM2	1	0,08	18,4	1,17	2,31
EM2	2	0,09	18,1	0,81	1,93
EM2	3	0,11	18,4	0,89	2,22

Auch bei diesem Klarhalter wird ein Empfindlichkeitsgewinn beobachtet, der bei der Emulsion EM1 ca. 0,5 EZ (Konzentration 2) und bei der EM2 ca. 1 EZ (alle Konzentrationen) beträgt.



**Tabelle 8** Ausprüfung des Klarhalters **8h · HBr** in einer AgX-Emulsion,  
Heizschrankprüfung

<i>Emulsion</i>	<i>Sens.-Konz.</i>	$D_{min}$	$E$	<i>Gamma</i>	$D_{max}$
EM1 FR	0	0,13	20,3	0,51	1,03
EM1 HZ	0	0,63	9,0	0,24	1,00
EM1 FR	1	0,16	20,4	0,51	1,17
EM1 HZ	1	0,37	19,1	0,36	1,11
EM1 FR	2	0,12	20,3	1,04	1,41
EM1 HZ	2	0,42	16,6	0,93	1,34
EM1 FR	3	0,12	20,8	0,43	0,99
EM1 HZ	3	0,44	23,0	0,41	1,00
EM2 FR	0	0,10	18,3	0,80	1,84
EM2 HZ	0	0,94	10,1	0,55	1,86
EM2 FR	1	0,08	19,6	0,75	1,92
EM2 HZ	1	0,29	19,4	0,79	2,14
EM2 FR	2	0,10	19,2	0,85	2,05
EM2 HZ	2	0,74	15,7	0,70	2,07
EM2 FR	3	0,12	20,2	0,90	2,07
EM2 HZ	3	1,62	19,8	1,17	2,44

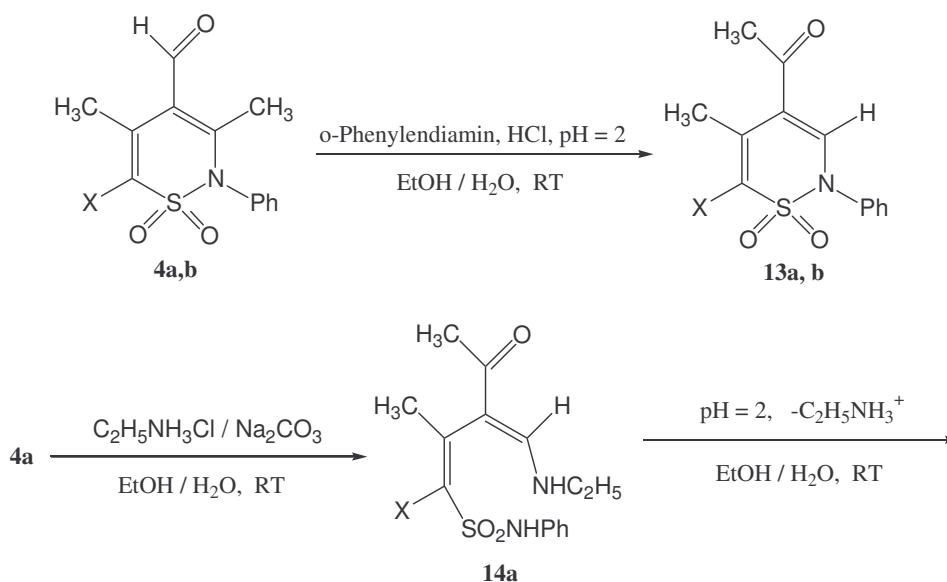
Bei den nicht beheizten Streifen wird wieder ein Empfindlichkeitsanstieg ausgewiesen. EM1 weist einen Empfindlichkeitsgewinn von 0,5 EZ bei der Konzentration 3 auf und EM2 fast 2 EZ bei dieser Konzentration. Der Schleier scheint in der Tendenz niedriger zu liegen als bei der jeweiligen Probe ohne Zusatz (Ausnahme EM2 Konzentration 3).

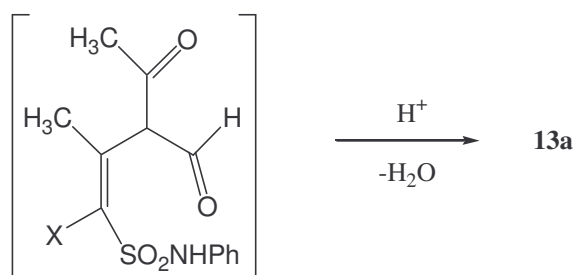
Die beobachteten Ergebnisse sind ein Hinweis, dass es eine positive Wechselwirkung zwischen den eingesetzten 1,4-Diazepiniumsalzen und AgX-Emulsionen gibt. Diese Wechselwirkung bedarf weiterer detaillierter Untersuchungen.

### 3.2 Ringtransformation der 1,2-Thiazin-4-carbaldehyde durch ortho-Phenylendiamin und Ethylamin

Die Ringtransformation der Thiazin-4-carbaldehyde **4** zu 1,4-Diazepinen versagt mit dem – im Vergleich zu den aliphatischen Diaminen – schwächer basischen ortho-Phenylendiamin. 1,4-Diazepine konnten im ethanolischen Reaktionsgemisch dünn-schichtchromatographisch nicht nachgewiesen werden, obwohl der Thiazin-4-carbaldehyd **4** mit der Zeit verbraucht wird. Ein überraschend eindeutiger Verlauf der Umsetzung konnte jedoch bei der Umsetzung von **4** mit ortho-Phenylendiamin bei pH 2 beobachtet werden.

Es wurde ein Produkt isoliert, das als 1,1-Dioxo-1,2-thiazinyl-4-methylketon **13** charakterisiert werden konnte. Es lag die Vermutung nahe, dass sich **13** unter den Reaktionsbedingungen über eine baseninduzierte Ringöffnung bildet. Durch erneuten Ringschluß – über die reaktivere Formylgruppe – wird das 1,1-Dioxo-1,2-thiazinyl-4-methylketon gebildet. Die Richtigkeit dieses Weges kann durch die Umsetzung von **4** mit Ethylamin bewiesen werden. Es tritt Öffnung des Thiazinringes durch Angriff des Amins in 3-Stellung ein und durch Ketimin/Aldimin–Austausch bildet sich das stabile offenkettige Produkt **14**. Durch Rühren von **14** in saurer Lösung bei Raumtemperatur entsteht das Thiazin **13**.





4, 13, 14	a	b
X	Cl	SCH <sub>3</sub>

### Schema 18

Die NMR-Daten stützen die angegebene Struktur. In Tabelle 9 sind die NMR-Daten des Thiazin-4-carbaldehydes **4b** denen des Thiazinylmethylketons **13b** gegenüber gestellt.

**Tabelle 9** NMR-Daten für **4b** und **13b** (CDCl<sub>3</sub>)

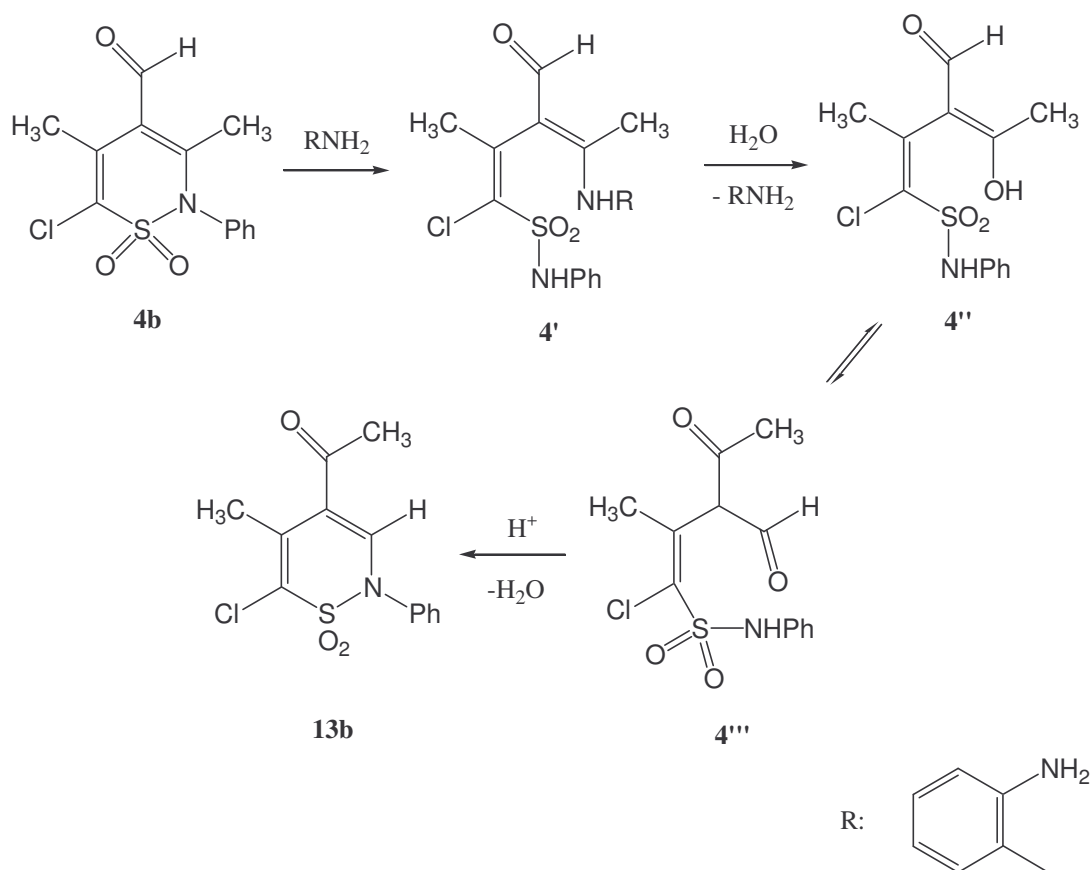
		Chemische Verschiebungen [ppm]
<sup>1</sup> HNMR	<b>4b</b>	2,27, 2,34, 2,61 (3H, CH <sub>3</sub> ); 7,37-7,56 (5H, Ph); 9,99 (1H, CHO)
	<b>13b</b>	2,36, 2,43, 2,60 (3H, CH <sub>3</sub> ); 7,42-7,50 (5H, Ph); 7,57 (1H, CH=)
<sup>13</sup> CNMR	<b>4b</b>	18,2; 19,5; 19,7; 117,3; 122,1; 129,7; 130,1; 130,4; 133,7; 150,6; 156,8; 189,3 (CHO)
	<b>13b</b>	20,0; 20,1; 27,7; 119,3; 124,8; 127,2; 129,7; 129,8; 136,8; 142,1; 149,6; 194,3 (COCH <sub>3</sub> )

Im Vergleich zu **4b** gibt es im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **13b** die gleiche Anzahl von H-Signalen, wobei aber das Signal der Formylgruppe in **4b** (9,99 ppm) durch ein Methinsignal in **13b** (7,57 ppm) ersetzt wird.

Auch die H-H-Wechselwirkungen im NOESY-Spektrum (Abbildung 5) beweisen eindeutig die Struktur von **13b** und damit die postulierte Ringtransformation.

Die <sup>13</sup>C-NMR-Daten von **4b** und **13b** sind mit den angegebenen Strukturen ebenfalls im Einklang. Die Zahl der Signale ist in beiden Verbindungen gleich. Die Signale für die Formylgruppe in **4b** (189,3 ppm) und die Ketogruppe in **13b** (194,3 ppm) liegen im Erwartungsbereich.





### Schema 20

Die im Protonierungsgleichgewicht vorliegende freie o-Phenylendiaminbase ( $\text{RNH}_2$ ) wirkt als Katalysator für die Ringöffnung von **4** zum Formyl-acetylmethan **4'''**, das unter sauren Bedingungen zum Thiazin **13** cyclisiert. Triebkraft der Reaktion ist der Gewinn von Resonanzenergie durch Bildung des Thiazinringes beim Übergang von **4'''** zu **13b**.

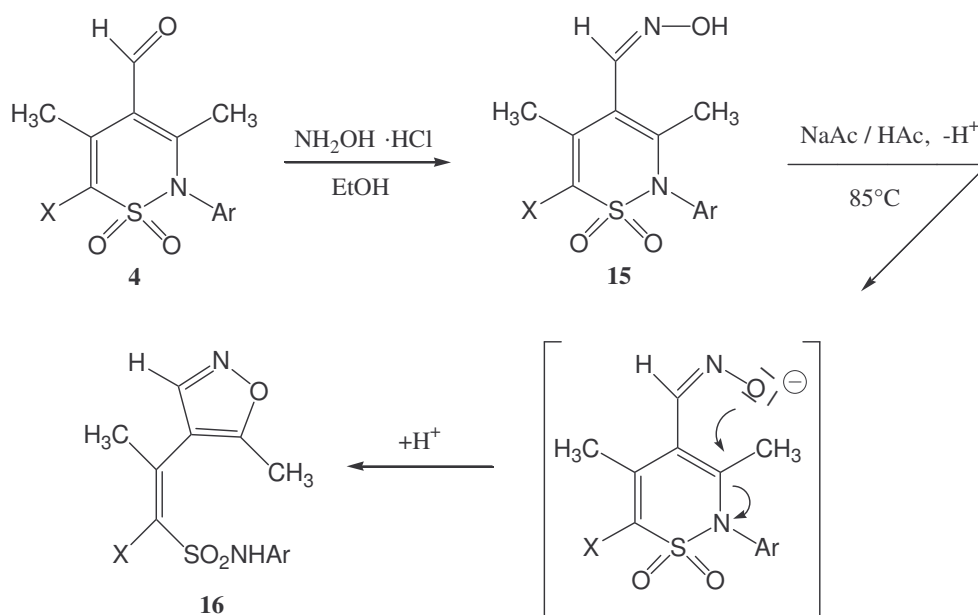
## 3.3 Ringtransformation von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyden mit Hydroxylamin

### 3.3.1 Darstellung von Oximen und Isoxazolen

Während die Thiazin-6-carbaldehyde mit Hydroxylamin glatt durch Ringtransformation zu Pyridin-N-oxiden reagieren<sup>[12]</sup>, versagte die entsprechende Ringtransformation mit Thiazin-4-carbaldehyden zu substituierten Isoxazolen.

Thiazin-4-carbaldehyde reagieren mit Hydroxylamin in schwach saurer Lösung aber erwartungsgemäß glatt zu Oximen. Ihre Ringtransformation zu Isoxazolen kann erzwungen werden, wenn man die Oxime in Essigsäure bei Anwesenheit von Natriumacetat erhitzt. Offensichtlich wird das Oxim in einer Gleichgewichtsreaktion in geringem Umfang

deprotoniert und das Iminoxid greift dann unter den erhöhten Reaktionstemperaturen den Thiazinring intramolekular unter Isoxazolbildung an.



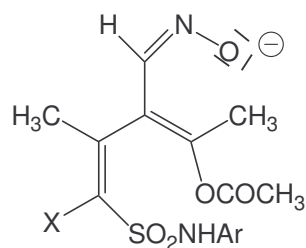
Ar: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>R(p)

<b>15, 16</b>	X	R	<b>16</b> Ausbeute (%)*
<b>a</b>	Cl	H	78
<b>b</b>	SCH <sub>3</sub>	H	~100**
<b>c</b>	Cl	Cl	82
<b>d</b>	Cl	OCH <sub>3</sub>	91

\* Ausbeute an **16** aus **15**; \*\* gelber ölicher Rückstand

### Schema 21

Aber auch eine vorgelagerte Öffnung des Thiazinrings durch das Acetat ist denkbar.

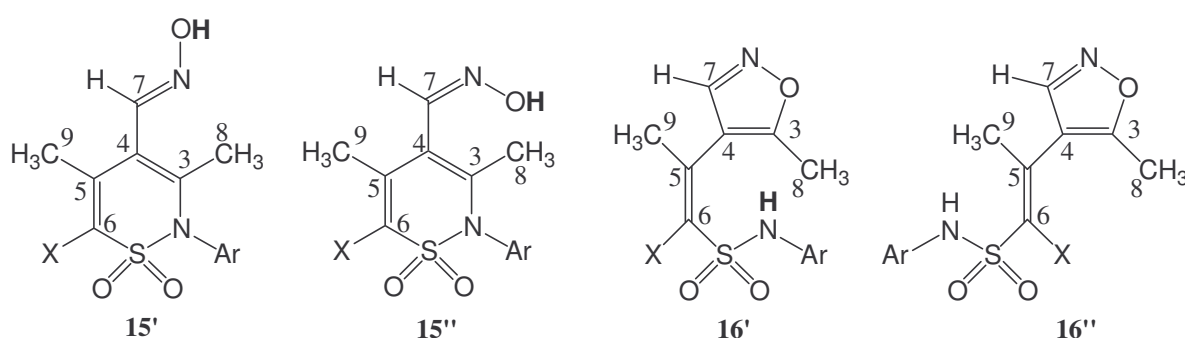


### Schema 22

Die Ringtransformation der Oxime **15** zu den Isoxazolen **16** läßt sich auch durch die  $^1\text{H}$ -NMR-Daten der Verbindungen gut untermauern. Man vergleiche hierzu Tabelle 10.

**Tabelle 10** Vergleich ausgewählter  $^1\text{H}$ -NMR-Daten von **15** und **16** ( $\text{CDCl}_3$ )

Verbindung	Proton	$^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen (ppm)			
		a	b	c	d
<b>15</b>	C7-H	8,05	8,06	8,04	8,06
<b>16</b>	C7-H	7,69	7,64	7,78	7,51



### Schema 23

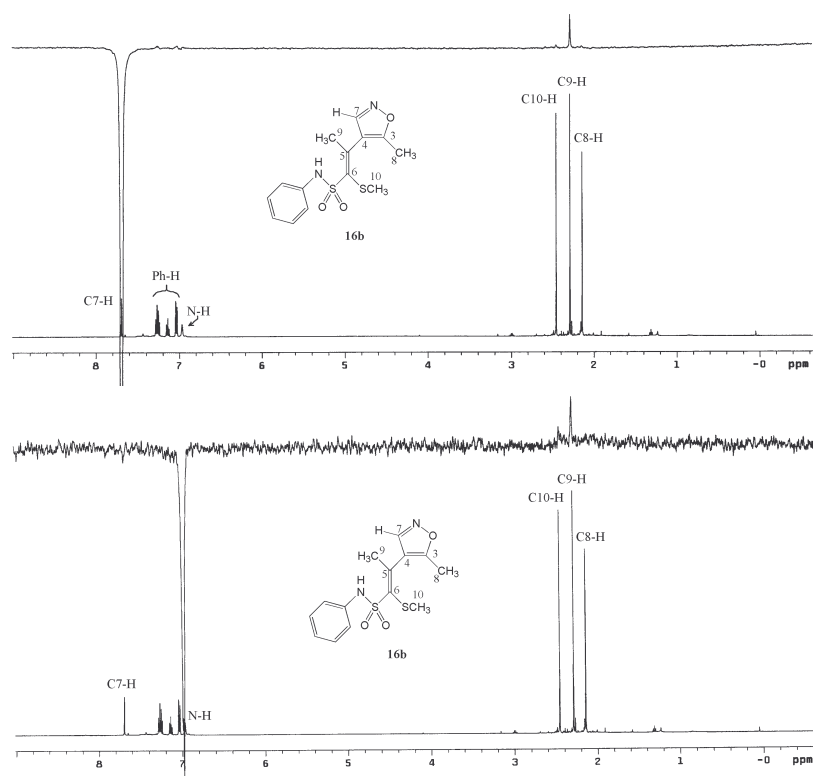
Mit dem Übergang von **15** nach **16** wird das C7-H-Signal der Oxime ( $\sim 8$  ppm) in charakteristischer Weise in **16** nach höherem Feld verschoben.

Ähnlich klare Veränderungen sind auch in den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren zu beobachten. So werden in **15** die Signale für die  $\text{CH}_3$ -Gruppen des Thiazinrings (C8, C9) sehr nahe bei 19 ppm registriert, während sie in **16** sowohl hochfeld (C8  $\sim 11,4$  ppm) als auch tieffeld verschoben (C9  $\sim 25 - 26$  ppm) registriert werden. Charakteristisch in **16** ist auch die starke Tieffeldverschiebung des mit dem Isoxazolsauerstoff verbundenen Kohlenstoff C3 ( $\sim 165$  ppm). Ein ähnlich tieffeld-verschobenes C-Signal wird für die Oxime **15** nicht beobachtet (C7 in **15**:  $\sim 147$  ppm; in **16**:  $\sim 149$  ppm)

Durch spezielle  $^1\text{H}$ -NMR-Untersuchungen ließen sich in **16b** außerdem alle NMR-Signale exakt zuordnen. Durch DPGF-NOE-Untersuchungen\* wurde die Wechselwirkung zwischen C(7)H (7,69 ppm) mit den Protonen der C(9) $\text{CH}_3$ -Gruppe erfasst (s. Abbildung 6). Strahlt man dagegen in das mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbare NH-Proton ( $\sim 6,9$  ppm) ein, so treten die Wechselwirkungen dieses Protons mit den Protonen von zwei Methylgruppen C(9) $\text{CH}_3$  und C(10) $\text{CH}_3$  ( $\text{SCH}_3$ , schwach) auf. Deshalb muß dieses Proton in räumlicher Nähe zur C(9) $\text{CH}_3$ - und C(10) $\text{CH}_3$ -Gruppe stehen. Damit läßt sich zumindestens für **16b** die trans-Stellung der

Isoxazolyl- und Sulfonylanilid-Reste um die C(5)-C(6)-Doppelbindung wahrscheinlich machen. Das verbleibende CH<sub>3</sub>-Signal, das bei höchstem Feld registriert wird, ist somit den C(8)CH<sub>3</sub>-Protonen zuzuordnen.

\* DPFGE(SE)-NOE: **D**ouble **P**ulsed **F**ield **G**radient (**S**pin **E**cho)-**N**uclear **O**verhauser **E**ffect

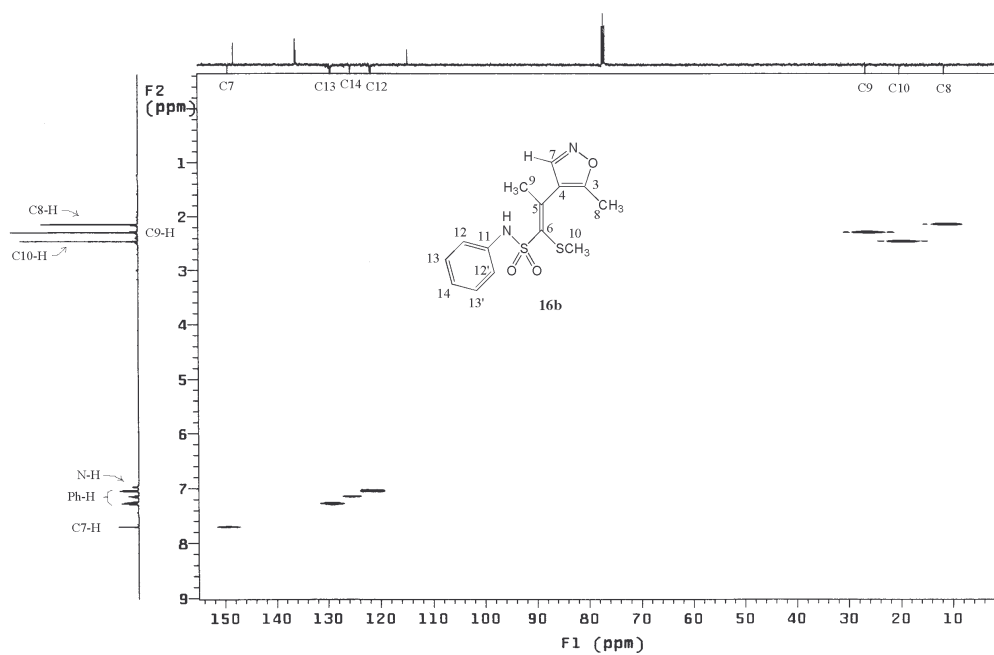


**Abbildung 6** DPFGE-NOE Spektren von **16b** (X = SCH<sub>3</sub>)

Durch das <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-GHMQC-Spektrum\* (<sup>1</sup>J<sub>(C,H)</sub>) von **16b** (s. Abbildung 7) werden die bisher getroffenen Zuordnungen gestützt. Das mit D<sub>2</sub>O unaustauschende Proton (7,69 ppm) koppelt mit dem Kohlenstoff bei 149,3 ppm, das der Position 7 im Isoxazolring zugeordnet wurde. Das bei 148,3 ppm auftretende Signal sollte zu C<sub>6</sub> gehören.

\* GHMQC: **G**radient selected **H**eteronuclear **M**ultiple **Q**uantum **C**oherence





**Abbildung 7** Ausschnitt des  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -GHMQC-Spektrums ( $^1J_{(\text{C,H})}$ ,  $\delta = 0\text{-}152$  ppm) der Verbindung **16b** (Lösungsmittel:  $\text{CDCl}_3$ )

Der Struktur **16b** entspricht auch das weitere  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -GHMQC-Spektrum ( $^{2/3}J_{(\text{C,H})}$ , s. Abbildung 8 und Tabelle 11).

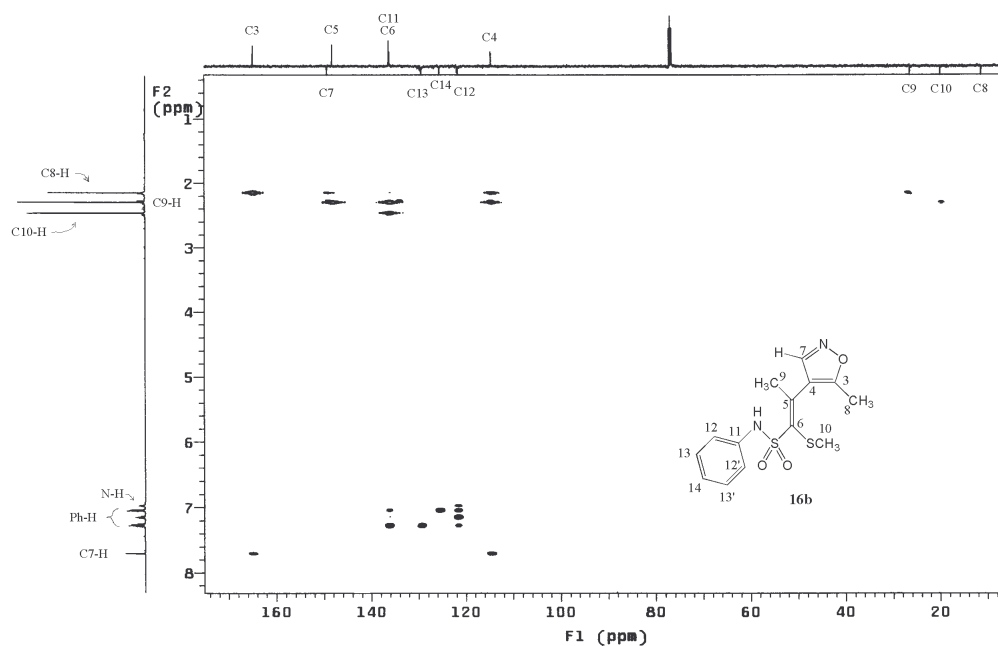


Abbildung 8  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -GHMQC-Spektrums ( $^{2/3}J_{(\text{C,H})}$ ) von **16b** ( $\text{CDCl}_3$ )

Es wird besonders darauf hingewiesen, dass eine deutliche Kupplung zwischen NH und C12 (C12') des Phenylrings (über 3 Bindungen) beobachtet wird (s. Abbildung 9).

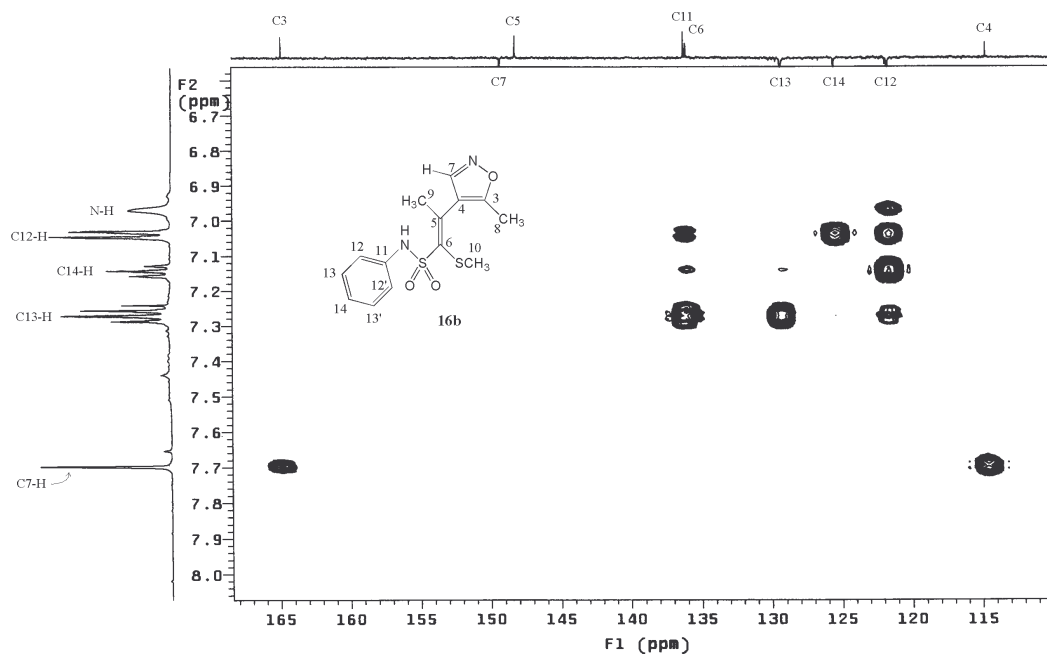
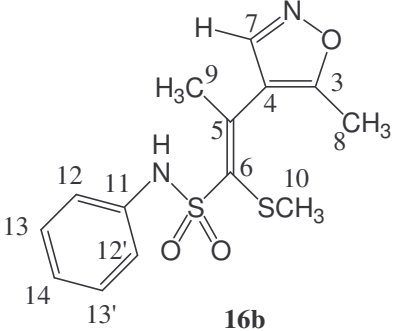


Abbildung 9 Ausschnitt des  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -GHMQC-Spektrums ( $^{2/3}J_{(\text{C,H})}$ ,  $\delta = 110\text{-}168$  ppm) von **16b**

Die wichtigen Kopplungen werden in Tabelle 11 zusammengefasst.

**Tabelle 11** Kopplungen über 2 bzw. 3 Bindungen von **16b**

	Kopplung (über Bindungen)
	<p>N-H ↔ C<sub>12</sub> oder C<sub>12'</sub> (3)</p> <p>C<sub>7</sub>-H ↔ C<sub>3</sub> (3); C<sub>7</sub>-H ↔ C<sub>4</sub> (2)</p> <p>C<sub>8</sub>-H ↔ C<sub>3</sub> (2); C<sub>8</sub>-H ↔ C<sub>4</sub> (3)</p> <p>C<sub>9</sub>-H ↔ C<sub>4</sub> (3); C<sub>9</sub>-H ↔ C<sub>5</sub> (2)</p> <p>C<sub>9</sub>-H ↔ C<sub>6</sub> (3); C<sub>10</sub>-H ↔ C<sub>6</sub> (3)</p> <p>C<sub>12</sub>-H ↔ C<sub>11</sub> (2); C<sub>12</sub>-H ↔ C<sub>12'</sub> (3)</p> <p>C<sub>12</sub>-H ↔ C<sub>14</sub> (3); C<sub>13</sub>-H ↔ C<sub>11</sub> (3)</p> <p>C<sub>13</sub>-H ↔ C<sub>13'</sub> (3); C<sub>14</sub>-H ↔ C<sub>12</sub> (3)</p>

Die Struktur der übrigen Isoxazole **16a**, **16c**, **16d** wurde durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR ähnlich wie **16b** gesichert (s. Tabelle 12).

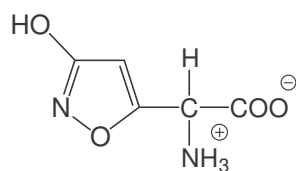
**Tabelle 12** <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten von **16a-d** (CDCl<sub>3</sub>)

Substanz Nr.	<sup>1</sup> H-NMR (ppm)				<sup>13</sup> C-NMR (ppm)			
	C <sub>7</sub> -H	N-H	C <sub>8</sub> -H	C <sub>9</sub> -H	C <sub>3</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>9</sub>
<b>16b</b>	7,69	6,97	2,14	2,29	164,9	149,3	11,4	26,5
<b>16a</b>	7,64	6,98	2,11	2,16	165,4	149,3	11,3	25,2
<b>16c</b>	7,78	*	2,13	2,22	165,6	149,3	11,4	25,2
<b>16d</b>	7,51	6,89	2,12	2,14	165,2	149,4	11,2	25,2

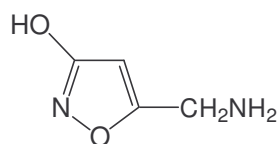
\* unsichtbar

Die dargestellten Isoxazole mit der Vinylsulfonamidgruppierung können Bedeutung als Pharmaka erlangen.

Von vielen Isoxazolen ist biologische Aktivität bekannt. Dazu gehören Analoge der Ibotensäure **17** und vom Muscimol **18**<sup>[30,31,32]</sup>.



17

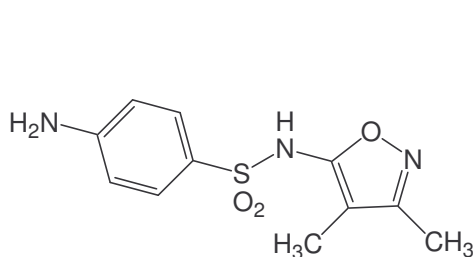
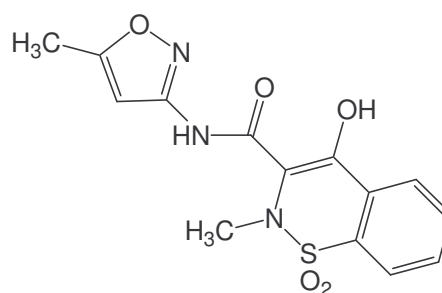
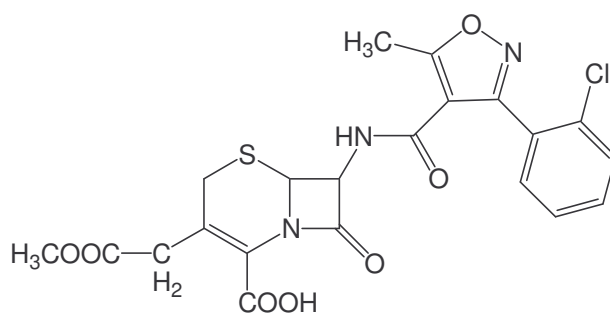
Ibotensäure<sup>[33]</sup>

18

Muscimol<sup>[33]</sup>

### Schema 24

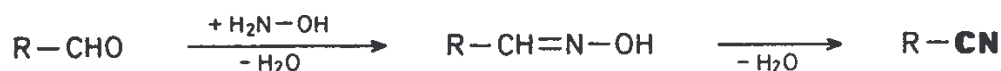
Ergebnisse der biologische Austestung von Isoxazolverbindungen wurden häufig nur in Patentschriften niedergelegt oder in Übersichtsartikeln vorgestellt<sup>[34,35,36]</sup>. In den letzten Jahren wurden Isoxazolverbindungen als Medikamente gegen Tumore, Asthma und Herzinfarkt patentiert<sup>[37,38,39,40]</sup>. Einige angeführte Medikamente werden nachfolgend dargestellt<sup>[41]</sup> (s. Schema 25).

*Sulfisoxazol* (antibakteriell)*Isoxicam* (entzündungshemmend)*Cefoxazol* (Antibioticum)

### Schema 25

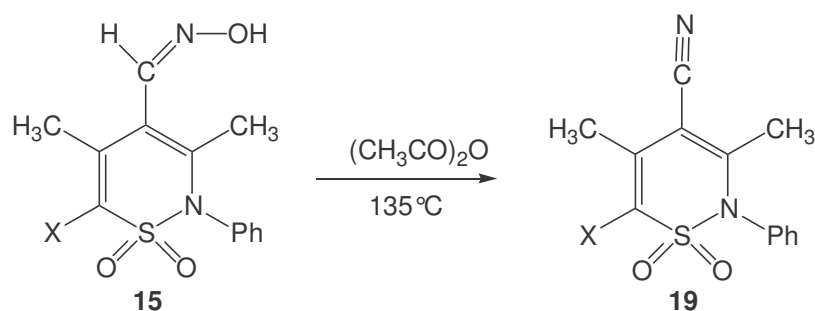
#### 3.3.2 Umsetzung von 4-Cyano-1,2-thiazin mit Hydrazinhydrat

Die Herstellung von Nitrilen aus Aldehyden über die Oxime und deren Dehydratisierung ist eine der am häufigsten angewandten Methoden, die unter Benutzung konventioneller wasserentziehender Reagenzien meist glatt verläuft<sup>[42]</sup>.



### Schema 26

Die in 3.3.1 beschriebenen Oxime der 1,1-Dioxo-1,2-thiazin-carbaldehyde lassen sich mit Essigsäureanhydrid bei 135°C zu 4-Cyano-1,2-thiazinen dehydratisieren (Ausbeute 55 – 70%).



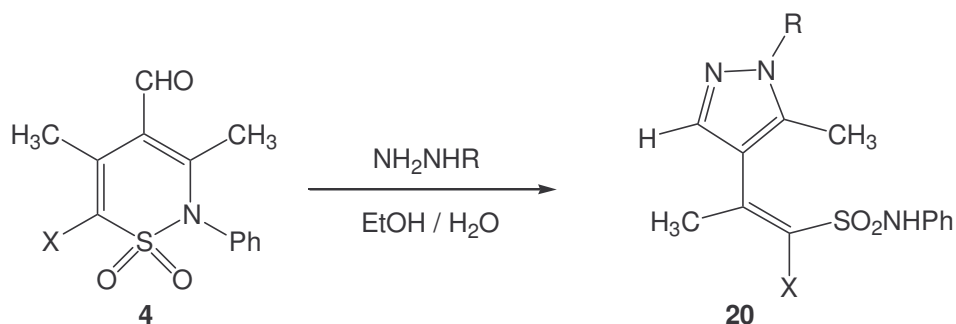
15, 19	a	b
X	Cl	SCH <sub>3</sub>

### Schema 27

Als Nebenprodukte bilden sich bei dieser Reaktion auch die entsprechenden Isoxazole **16**. Sie werden durch Filtration des Reaktionsgemisches über Kieselgel 60 abgetrennt.

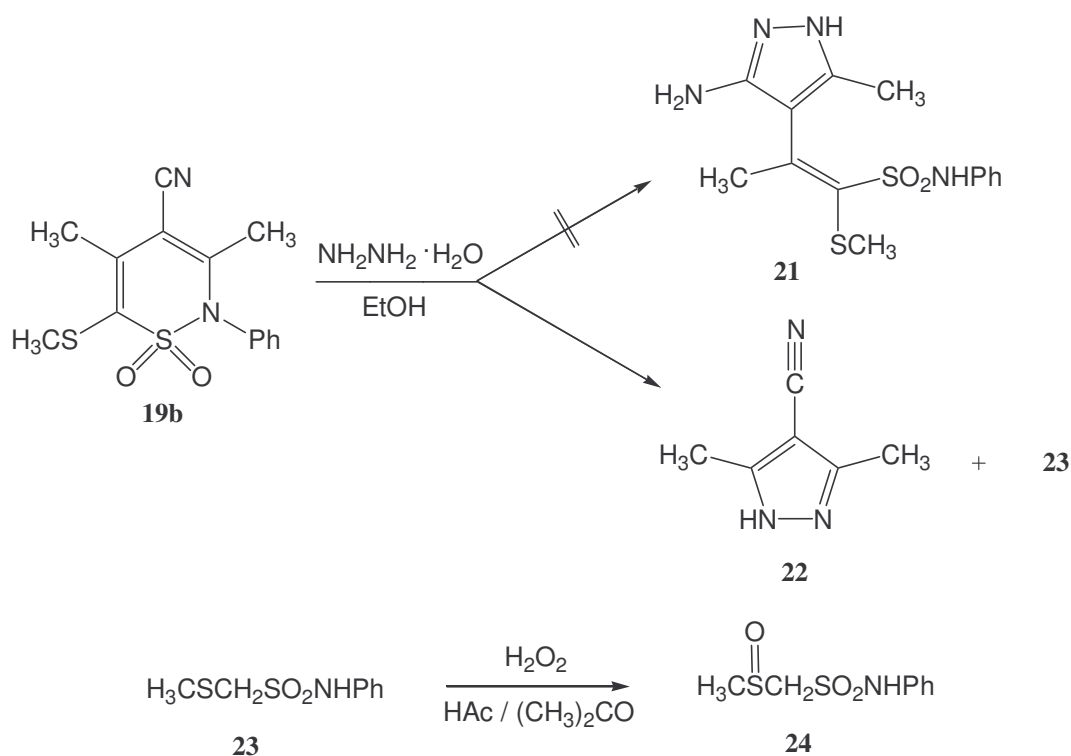
Die aus Methanol (Methanol/Wasser) umkristallisierten Nitrile (farblos blättrige Kristalle) wurden spektroskopisch charakterisiert. Im IR-Spektrum von **19b** wird bei 2219 cm<sup>-1</sup> eine starke und charakteristische Absorption für die Nitrilgruppe gefunden. Auch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **19a** und **19b** werden die charakteristischen Signale für den Kohlenstoff der Nitrilgruppe bei 93,8 und 93,4 ppm registriert.

Am Verbindungstyp **19** sollte überprüft werden, ob der Cyano-Substituent als heteroanaloge Carbonylgruppe den 1,2-Thiazinring genügend für Ringtransformationen aktiviert. Als N-Base wurde Hydrazinhydrat eingesetzt, das mit Thiazin-4-carbaldehyden glatt zu entsprechenden Pyrazolderivaten **20** reagiert<sup>[11]</sup> (s. Schema 28).



### Schema 28

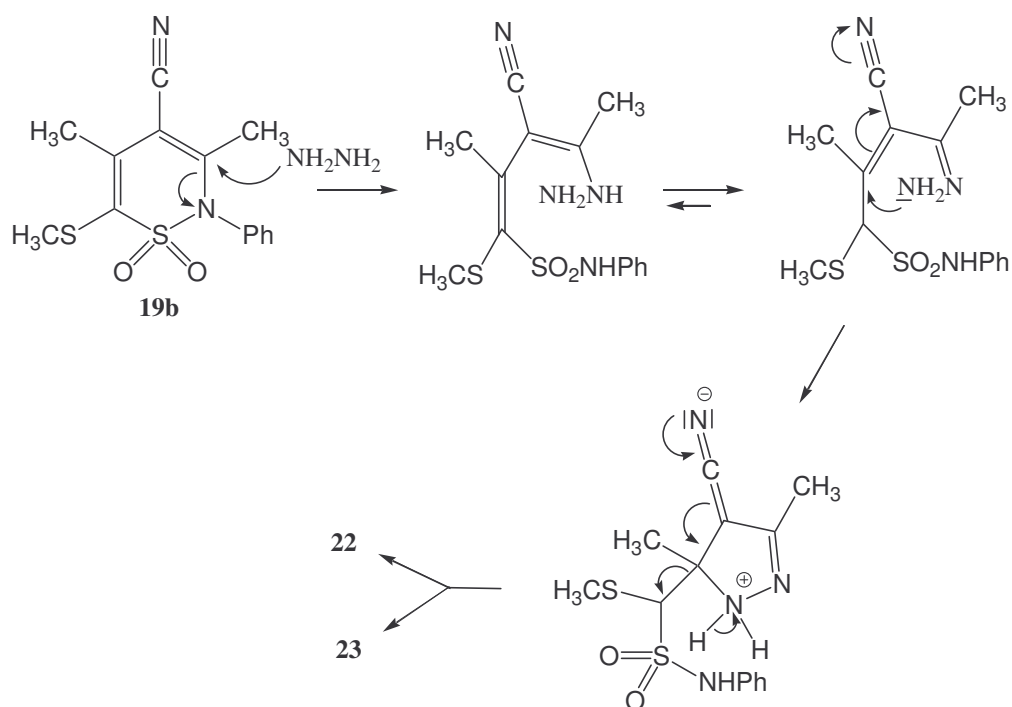
Eine analoge Ringtransformation zu einem 3-Amino-pyrazol **21** konnte aber nicht beobachtet werden. Es trat Spaltung des 1,1-Dioxo-1,2-thiazinringes zum 4-Cyano-3,5-dimethylpyrazol **22** und Bildung des C-Methylsulfanyl-N-phenyl-methansulfonamids **23** ein, das zur Struktursicherung mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  zum Sulfoxid **24** oxidiert wurde.



### Schema 29

Es wird ein Angriff des Hydrazins in 3-Stellung des Thiazins **19b** unter Ringöffnung angenommen. Es schließt sich Cyclisierung zum Pyrazol unter Spaltung der C5-C6-Bindung an. Die Struktursicherung von **22** wurde NMR-spektroskopisch und durch Literaturvergleich<sup>[43]</sup> vorgenommen.

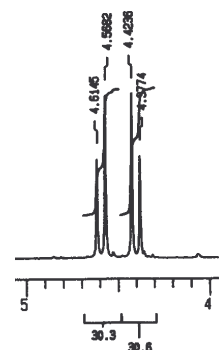
Ein möglicher Reaktionsweg der Produktbildung nach der Thiazinringöffnung wird in Schema 30 dargestellt:



**Schema 30**

Formuliert wurde eine Tautomerisierung des Enhydrazins zum Ketohydrazon, wobei eine Acrylonitrilderivat entsteht, das leicht intramolekular nucleophil in  $\beta$ -Stellung zum heteroanalogen Carbonylkohlenstoff durch den basischen Hydrazinstickstoff angegriffen wird. Unter Rückbildung des Nitrils am thermodynamisch begünstigten aromatischen Pyrazol und unter C-C-Bindungspaltung tritt die Produktbildung wie angegeben ein.

Die Verbindungen **23** und **24** wurden NMR-spektroskopisch struktursichernd charakterisiert. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **23** wurden die Signale der Methylprotonen und Methylenprotonen bei 2,35 und 3,85 ppm registriert. Die Protonensignale von N-H und der Phenylgruppe überlagern sich bei 7,14-7,35 ppm. In **24** verschiebt sich das Protonensignal von N-H nach 8,59 ppm und auch die Methylprotonen und Methylenprotonen sind mit 2,83 und 4,37-4,61 ppm nach tieferem Feld verschoben. Bemerkenswert ist es,

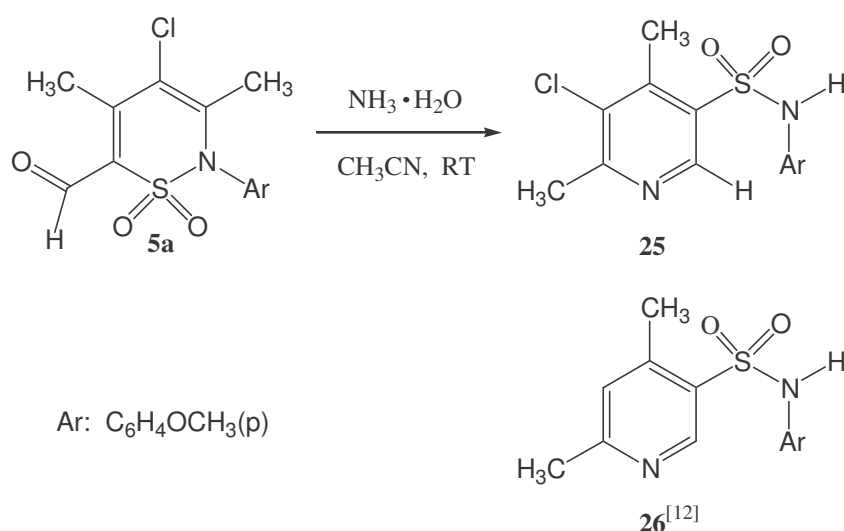


**Abbildung 10**  
Aufspaltung der  $\text{CH}_2$ -Signale  
von Sulfoxid **24**

dass die zwei Protonen der Methylengruppe chemisch nicht äquivalent sind, damit miteinander koppeln ( $J = 13,9$  Hz) und als zwei Dubletts erscheinen (s. Abbildung 10). Im IR-Spektren wurde neben der eigentlichen Sulfonamid-Absorption bei  $1350/1163$   $\text{cm}^{-1}$  auch noch eine starke Absorption für die Sulfoxidgruppe bei  $1030$   $\text{cm}^{-1}$  beobachtet.

### 3.4 Ringtransformation von 4-Chlor-1,2-thiazin-6-carbaldehyd mit Ammoniak zu einem 5-Chlorpyridinderivat

Die 3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-6-carbaldehyde und -ketone lassen sich problemlos mit Ammoniak und primären Aminobasen zu Pyridinen ringtransformieren<sup>[11,12,13,14]</sup>. Mit einem funktionellen Substituent am Thiazinring wurde diese Reaktion noch nicht durchgeführt. Um die Verallgemeinerungsfähigkeit der skizzierten Ringtransformation zu überprüfen, wurde 4-Chlor-1,1-dioxo-1,2-thiazin-6-carbaldehyd **5a** in Acetonitril mit Ammoniak umgesetzt. Es bildet sich dabei in moderater Ausbeute das erwartete Pyridinderivat **25**, was die breite Anwendbarkeit der Ringtransformation unterstreicht.



#### Schema 31

Verbindung **25** wurde  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch mit dem nicht chlorierten Pyridinderivat **26**<sup>[12]</sup> verglichen. Erwartungsgemäß tritt in **25** nur ein Pyridinproton (8,76 ppm) auf (vgl. Tabelle 13). Auch das Massenspektrum von **25** entspricht den Erwartungen (s. exp. Teil).

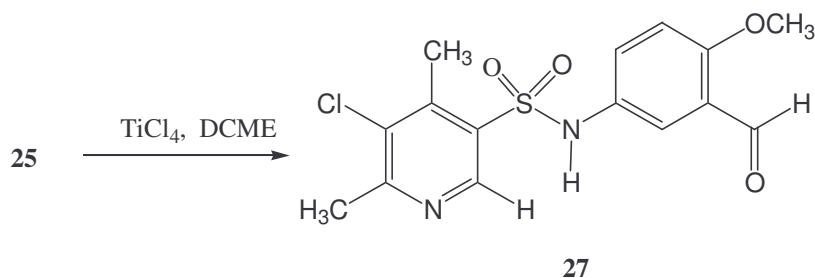


**Tabelle 13** Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$  Verschiebungen von **25** mit **26**

	$^1\text{H-NMR}$ Verschiebungen (ppm)
<b>25</b> ( $\text{CDCl}_3$ )	2,61 2,68 ( $\text{CH}_3$ ), 3,74 ( $\text{OCH}_3$ ), 6,74 (d, Ph- <b>H</b> ), 6,84 (N- <b>H</b> ), 6,96 (d, Ph- <b>H</b> ), 8,76 (Py- <b>H</b> )
<b>26</b> <sup>[12]</sup> ( $\text{DMSO-d}_6$ )	2,41 2,48 ( $\text{CH}_3$ ), 3,62 ( $\text{OCH}_3$ ), 6,74 6,91 (d, Ph- <b>H</b> ), 7,21 8,6 (Py- <b>H</b> ), 10,3 (N- <b>H</b> )

Die Umsetzungen von **5a** mit Hydrazin bzw. Methylamin führten zu komplizierten Gemischen, aus denen die Pyridiniumsulfonamide, die als Ringtransformationsprodukte erwartet wurden, nicht zu isolieren waren.

Mit  $\text{DCME/TiCl}_4$  kann Verbindung **25** im Anisylrest bemerkenswert glatt zu **27** formyliert werden. Die Substitution in Nachbarstellung zur Methoxygruppe wurde durch ein NOESY-Spektrum gesichert.

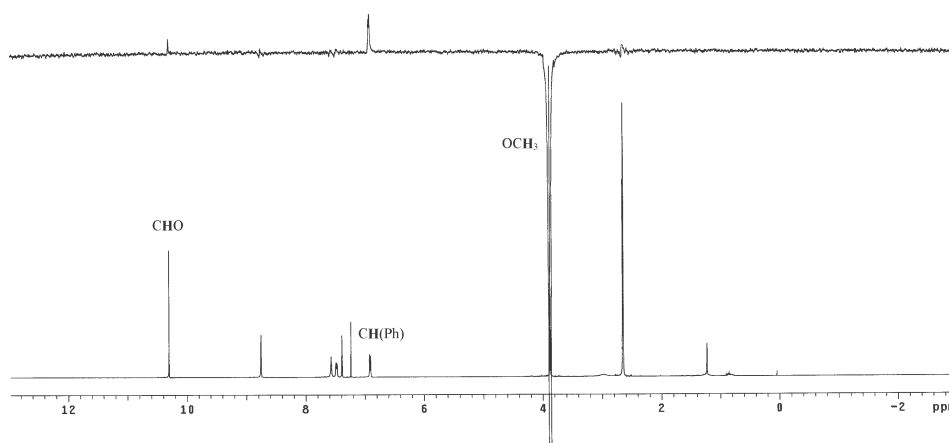


### Schema 32

Die neue Verbindung **27** wurde durch Umkristallisierung aus Toluol in Form farbloser Blättchen erhalten. Aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **27** ergibt sich im Vergleich zu den  $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **25** nur eine Veränderung des Signalmusters im Bereich der Anisylprotonen, so dass die Formylierung am p-Methoxyphenylrest stattgefunden haben muß (CHO: 10,3 ppm).

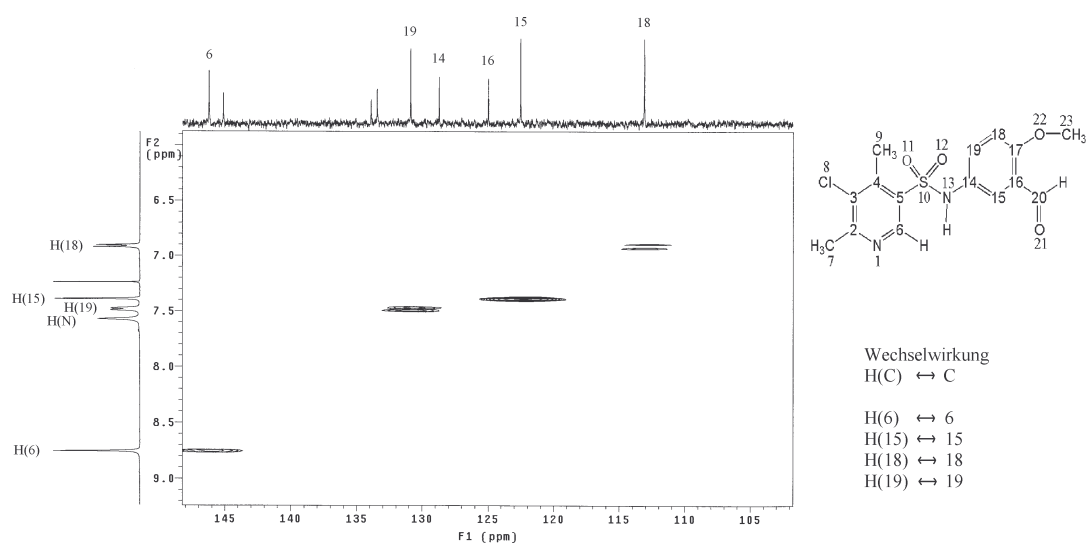
Die Stellung der Formylgruppe im Anisylrest wurde durch ein  $^1\text{H-DPG-NOE}$ -Spektrum gesichert.

Durch Einstrahlung in das Signal der Methoxygruppe wird die Wechselwirkung mit der Formylgruppe und dem zur Methoxygruppe nachbar ständigen Methinproton registriert, was mit dem in **25** angegebenen Substitutionsmuster übereinstimmt (s. Abbildung 11).

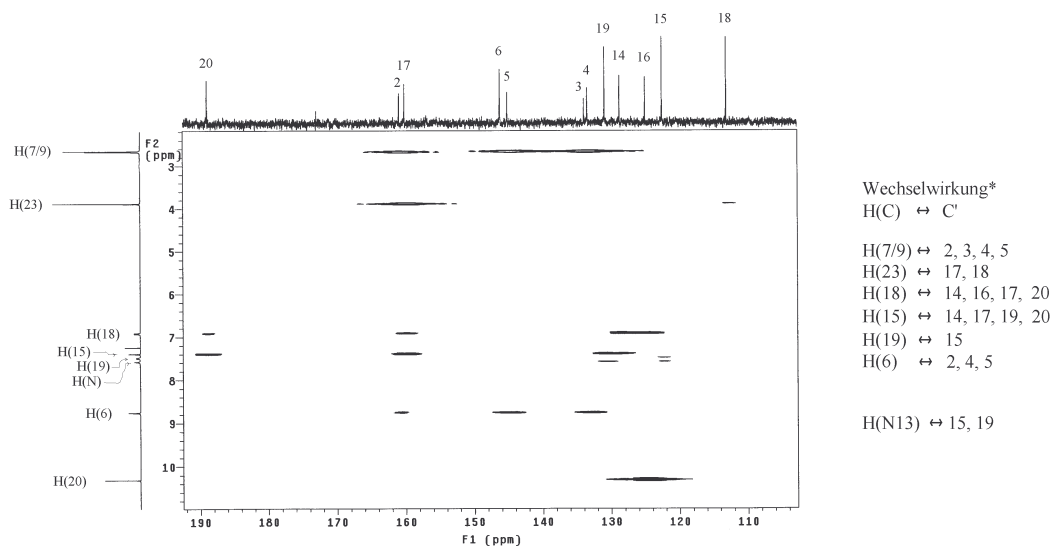


**Abbildung 11**  $^1\text{H}$ -DPFPG-NOE-Spektrum der Verbindung **27** ( $\text{CDCl}_3$ )

Auch das  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -GHMQC-Spektrum über eine und mehr als eine Bindung unterstreichen die Richtigkeit der getroffenen Strukturzuordnung (vgl. Abbildung 12).



**a)**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -GHMQC-Spektrum über 1 Bindung von Verbindung **27**

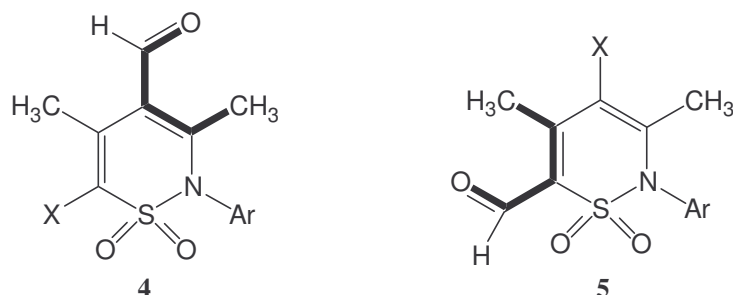


b)  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -GHMQC-Spektrum über mehr als 1 Bindung von Verbindung **27**

Abbildung 12  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -GHMQC-Spektrum von Verbindung **27**

#### 4 Ringschlussreaktionen von 1,2-Thiazin-4 bzw. 6-carbaldehyden

Es ist bekannt, dass die C3-Methylgruppe der 2-Aryl-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine aufgrund einer erhöhten Acidität leicht elektrophil substituierbar ist<sup>[6,20]</sup>. In den Thiazine-4-carbaldehyden **4** sollte die Acidität der C3-Methylprotonen durch den –M-Effekt der Formylgruppe weiter erhöht sein. Dadurch wird die Möglichkeit eröffnet, die aktivierte Methylgruppe auf diesem Wege zu funktionalisieren. In den Thiazin-6-carbaldehyden **5** sollte in gleicher Weise die C5-Methylgruppe aktiviert werden.



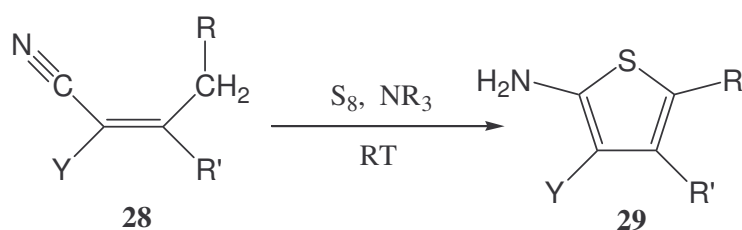
„2,3-verbrückte-Crotonaldehyde“

Schema 33

## 4.1 Ringschlussreaktionen von 1,2-Thiazin-4 bzw. 6-carbaldehyden mit Schwefel zu Thienothiazinen

### 4.1.1 Darstellung von Thieno[3,4-c][1,2]thiazinen

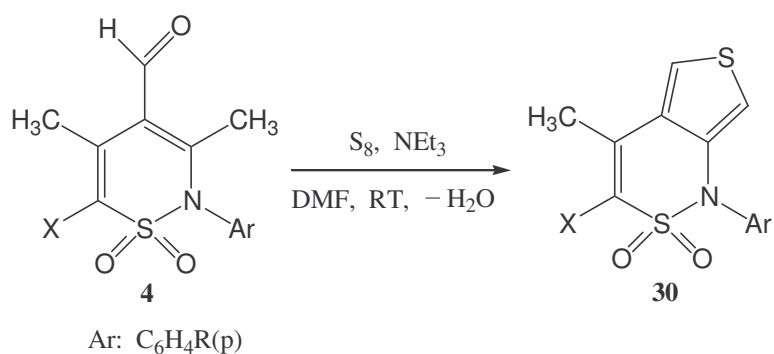
In der Literatur sind Thiophensynthesen durch „milde Thiolierung“, zum Beispiel mit Schwefel und Hilfsbase, von ungesättigten Verbindungen mit aktivierten Methylengruppen bekannt<sup>[44,45,46]</sup>. Nach der Gewalt-Reaktion verläuft auf diese Weise eine einstufige Thiophensynthese zu in 3-Stellung Akzeptor-substituierten 2-Aminothiophenen **29** ab<sup>[44]</sup>.



„Gewald-Reaktion“

### Schema 34

Aufgrund ähnlicher Überlegungen wurden zwei Thieno[3,4-c][1,2]thiazine aus N-Phenyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-4-carbaldehyden mit Schwefel und Triethylamin in DMF bei Raumtemperatur dargestellt. Man vergleiche auch Literatur [16]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Verallgemeinerungsfähigkeit dieser Reaktion überprüft, in dem donator- und akzeptor-substituierte N-Aryl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-4-carbaldehyde eingesetzt wurden.



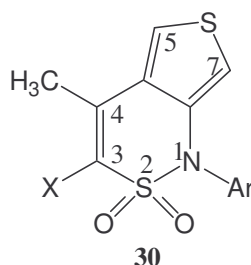
<b>4</b>	<b>30</b>	X	R	<b>30</b> Ausbeute in %
<b>b</b>	<b>a</b>	Cl	Cl	42
<b>c</b>	<b>b</b>	Cl	CH <sub>3</sub>	72
<b>d</b>	<b>c</b>	Cl	OCH <sub>3</sub>	66

### Schema 35

Die Reaktion verläuft auch hier erfolgreich, allerdings mit den Donator-substituierten Carbaldehyden **4c,d** besser als mit dem Akzeptor-substituierten Vertreter **4b**.

Zur Gewinnung von **30** wird das Reaktionsgemisch mit 6N Salzsäure versetzt, der Feststoff abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Auch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Cyclohexan / Essigester 2 : 1 führt zum Erfolg.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindungen **30** treten die Signale der C7-Protonen und C5-Protonen als zwei Dubletts auf, während die Signale einer Methylgruppe und der Formylgruppe erwartungsgemäß nicht mehr registriert werden. Die betreffenden Daten sowie die von den zwei bekannten Vertretern (**30d**, X = Cl, Ar = Ph; **30e**, X = SCH<sub>3</sub>, Ar = Ph) sind zum Vergleich in der Tabelle 14 zusammengefasst.



**Tabelle 14** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Daten von **30a,b,c** (CDCl<sub>3</sub>) mit **30d,e** (DMSO-d<sub>6</sub>)

<b>30</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b> <sup>[16]</sup>	<b>e</b> <sup>[16]</sup>
H (C7, ppm)	6,94	6,73	6,68	6,91	6,66
H (C5, ppm)	8,07	8,02	8,01	8,21	8,20
J (Hz)	3,2	*	3,0	2,8	2,7

\* im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nur ein Verschiebungswert für ein Dublett

Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum wurden alle erwartete Signale beobachtet (s. Tabelle 15).

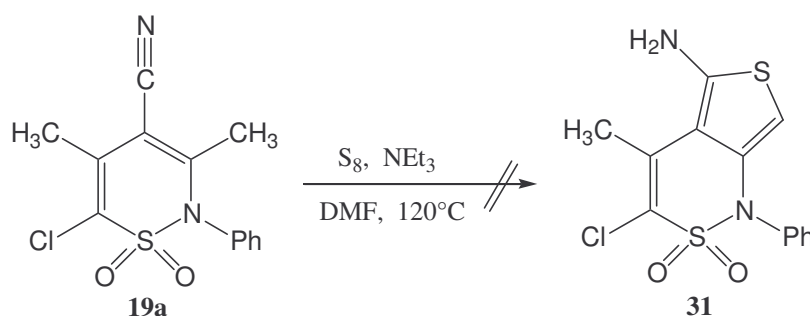
**Tabelle 15** Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von **30a,b,c** ( $\text{CDCl}_3$ ) mit **30d,e** ( $\text{DMSO-d}_6$ )

<b>30</b>	$^{13}\text{C}$ -NMR Chemische Verschiebungen (ppm)											
<b>a</b>	17,2	113,2 <sup>a)</sup>	123,9	126,3 <sup>b)</sup>	128,9	130,6	130,7	135,0	136,7	137,6	138,2	
<b>b</b>	17,2	21,1	111,8 <sup>a)</sup>	124,2	126,1 <sup>b)</sup>	128,8	129,2	131,2	135,9	136,4	139,1	140,1
<b>c</b>	17,2	55,9	111,0 <sup>a)</sup>	115,8	124,2	126,2 <sup>b)</sup>	128,4	130,4	131,0	136,3	139,5	161,2
<b>d</b> <sup>[16]</sup>	17,2	113,1 <sup>a)</sup>	127,1 <sup>b)</sup>	127,8	128,6	129,6	130,4	136,8	137,3	137,7		
<b>e</b> <sup>[16]</sup>	18,3	19,2	110,1 <sup>a)</sup>	127,4	127,8 <sup>b)</sup>	127,9	128,7	129,1	130,1	137,4	138,7	144,8

a) Signale für C7 b) Signale für C5

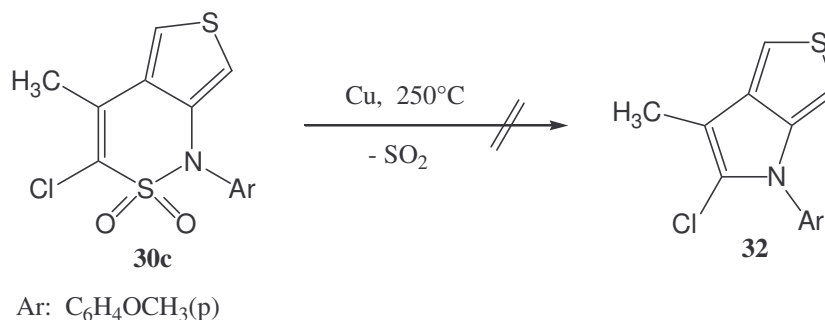
Auch die Massenspektren der Verbindungen **30** entsprechen den Erwartungen (s. exp. Teil).

Auch in dem 4-Cyano-1,2-thiazin **19** sollten die C3-Methylproton durch den –M-Effekt der Cyanogruppe aktiviert werden und damit eine Umsetzung mit Schwefel zum 5-Amino-thieno[3,4-c][1,2]thiazin **31** möglich sein. Aber mit Verbindung **19a** versagt diese Reaktion auch bei erhöhter Temperatur (bis  $120^\circ\text{C}$ ). Das Ausgangsprodukt wird unverändert zurückgewonnen. Offensichtlich ist die acifizierende Wirkung der Cyanogruppe auf die  $\text{CH}_3$ -Gruppe zu gering.



### Schema 36

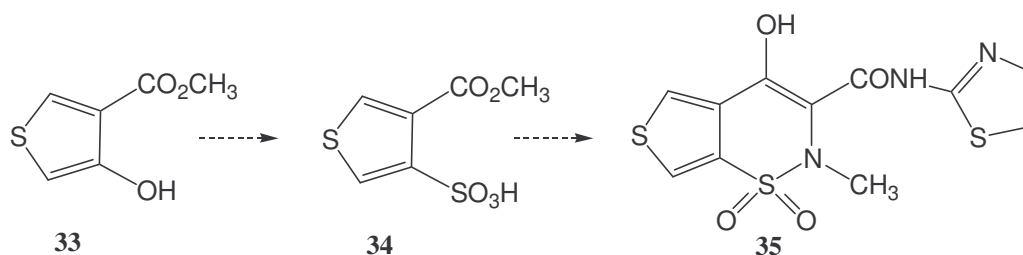
Außerdem war von den 1,1-Dioxo-1,2-thiazinen die Ringtransformation unter  $\text{SO}_2$ -Abgabe zu Pyrrolderivaten<sup>[47,48]</sup> bekannt. Von Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c** scheiterte die Umsetzung unter ähnliche Bedingungen zum Pyrrolderivat **32**. Das Ausgangsprodukt **30c** wird unverändert zurückgewonnen



Schema 37

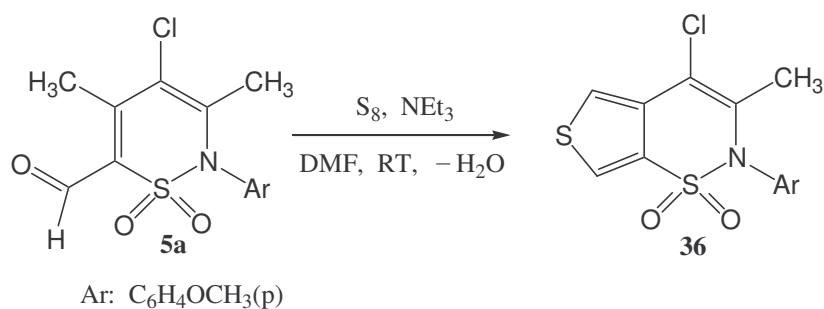
#### 4.1.2 Darstellung von Thieno[3,4-e][1,2]thiazinen

Das Ringsystem des Thieno[3,4-e][1,2]thiazins (**35**) wurde erstmal von HROMATKA et. al. aus 3,4-substituierten-Thiophenen **33** über mehrere Stufen aufgebaut und als biologisch aktive Substanz patentiert<sup>[49, 50]</sup>.



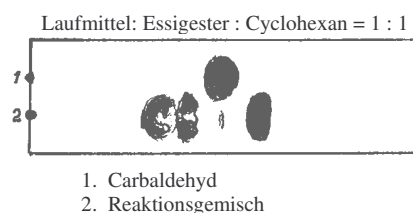
Schema 38

Ein aussichtsreiches Verfahren für die Gewinnung der Thieno[3,4-e][1,2]thiazine schien – in Analogie zur Darstellung der Thieno[3,4-c][1,2]thiazine – die Schwefelung der 1,1-Dioxo-1,2-thiazin-6-carbaldehyde. Ausgehend vom 4-Chlor-1,2-thiazin-6-carbaldehyd **5a** gelingt die Thiophenbildung mit mäßiger Ausbeute.



Schema 39

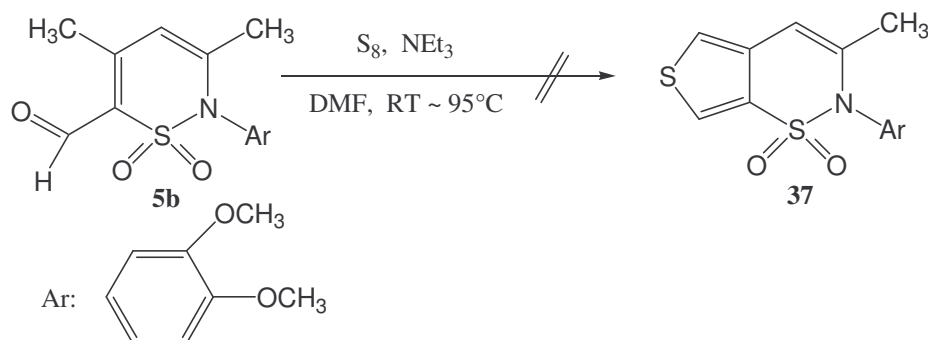
Im Vergleich zur Darstellung der Thieno[3,4-c][1,2]thiazine **30c** (R = OCH<sub>3</sub>) läuft diese Umsetzung bei Raumtemperatur innerhalb von 2 Stunden schnell ab, aber mit geringerer Ausbeute von 31% (**30c**, 66%). In der Tat bilden sich neben dem Thieno[3,4-e][1,2]thiazin **36** noch weitere zwei Produkte, die dünnschichtchromatografisch detektiert wurden (s. Abbildung 13; **36**: R<sub>f</sub> = 0,58; unbekannte Substanzen: R<sub>f</sub> = 0,32 u. 0,40). Zur Klärung der Struktur der Nebenprodukte sind weitere Untersuchungen notwendig.



**Abbildung 13**  
Dünnschichtchromatogramm zur Darstellung von **36**

Die Struktur des Thieno[3,4-e][1,2]thiazins **36** wurde spektroskopisch und durch Elementaranalyse gesichert. Die zwei Protonen an dem Thiophenring wurden im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum als zwei Dubletts bei 7,88 (C5-H) und 8,24 ppm (C7-H) mit J = 2,9Hz registriert, während die Signale einer Methylgruppe und der Formylgruppe von **5** nicht mehr registriert wurden. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum wurden die C5- und C7-Signale bei 124,5 und 126,6 ppm, ein Singulett für die Methylgruppe bei 18,3 ppm sowie das Methoxysignal bei 55,8ppm beobachtet. Das typische Signal für die Formylgruppe (s. Anhang-Abbildung A11) fehlt. Das Massenspektrum weist außer dem Molpeak (100%) noch die Fragmente für M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>, M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>Cl sowie M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> auf.

Der elektronenziehende Chlorsubstituent in 4-Stellung des Carbaldehyds **5a** spielt eine wichtige Rolle für diese Ringschlussreaktion. Ähnliche Ringschlussreaktionen von 1,2-Thiazin-6-carbaldehyden ohne eine 4-Chlorsubstitution (**5b**) sind mit Schwefel und Triethylamin in DMF bei Raumtemperatur und auch bei 95°C nicht erfolgreich. Bei Raumtemperatur wird keine Reaktion beobachtet. Nach 3-stündigem Rühren bei 95°C wird der Ausgangstoff **5b** zersetzt.



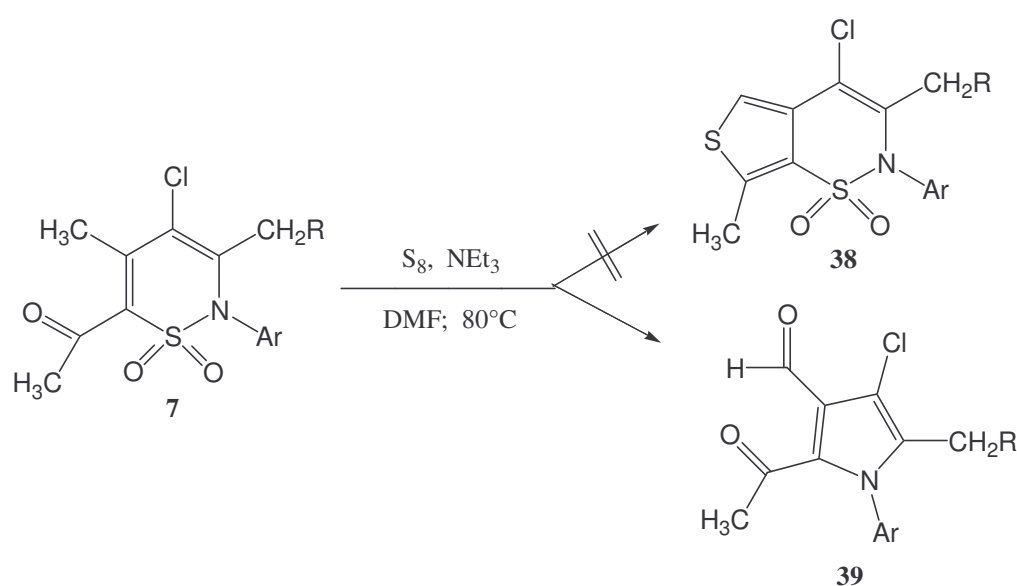
**Schema 40**



Außerdem wurde die Umsetzungen von 6-Acetyl-1,2-thiazin **7** mit Schwefel und Triethylamin in DMF ausgeführt. Bei Raumtemperatur wurde keine Reaktion beobachtet. Nach 8-stündigem Erhitzen bei 80°C war das Ausgangsprodukt verschwunden und ein neues Produkt hatte sich gebildet, das auf der DC-Platte sofort mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung reagierte.

Diese hohe Carbonylaktivität war mit **38** nicht vereinbar, so dass die Bildung eines Thienothiazins ausgeschlossen wurde.

Als Vorschlag wird die Bildung von **39** unterbreitet. Alle spektroskopischen Daten sind mit der angegebenen Struktur im Einklang (s. Tabelle 16).



	Ar	R
<b>7, 38, 39</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>

### Schema 41

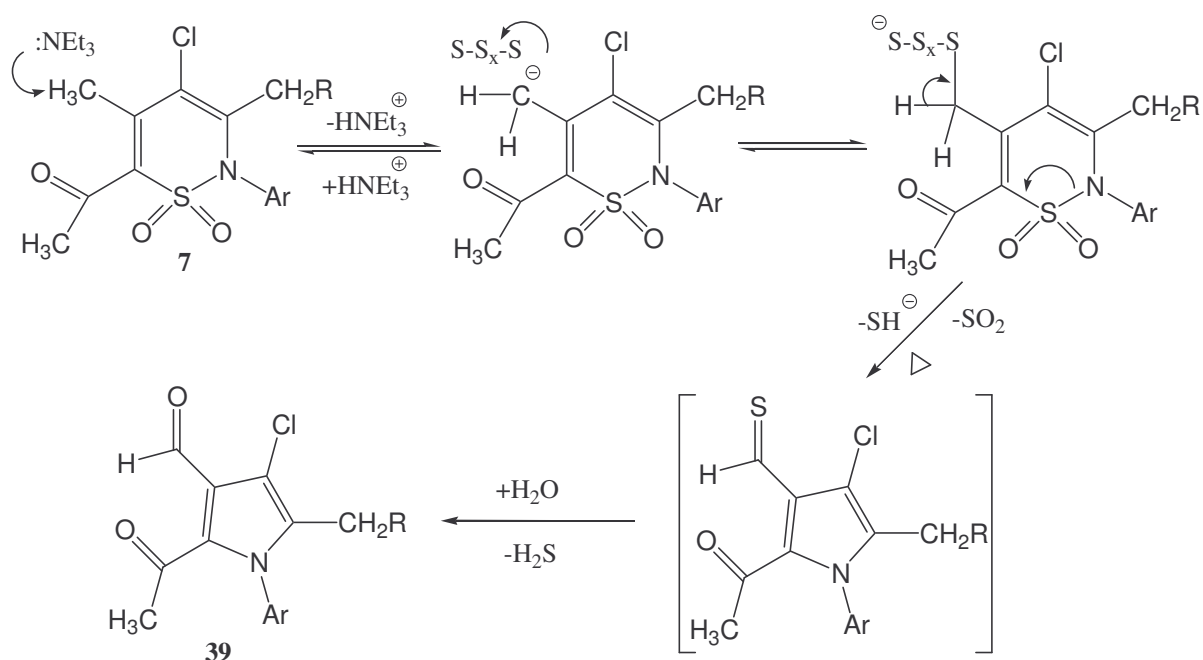
Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum wird die Formylgruppe durch das Signal bei 10,07 ppm wahrscheinlich gemacht. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum werden im Bereich der Carbonylgruppe 3 Signale beobachtet (>C=O: 192,0, 204,0 ppm; CHO: 187,3 ppm). Im Massenspektrum wird der Molpeak als Basispeak registriert, so dass aus **7** im Laufe der Reaktion SO<sub>2</sub> abgespalten worden sein musste. Da andererseits **7** bei 90 ~ 100°C in DMF / Triethylamin stabil ist und eine Reaktion erst nach Zusatz von Schwefel abläuft, muß der Schwefel für den Reaktionsablauf entscheidend sein.

**Tabelle 16** Analysendaten der Verbindung **39**

		Signale in ppm bzw. m/z
<b>39</b>	<sup>1</sup> H-NMR*	1,97; 2,00; 3,61; 3,84; 7,03(d); 7,16(d); 10,07
	<sup>13</sup> C-NMR*	29,8; 30,9; 39,5; 56,4; 98,7; 113,4; 115,7 123,4; 130,2; 131,9; 138,0; 161,7; 187,3; 192,0; 204,0
	MS	334 (100%, M <sup>+</sup> ); 282 (78%, M <sup>+</sup> - [CH <sub>3</sub> , HCl])

\* Lösungsmittel: CD<sub>3</sub>CN

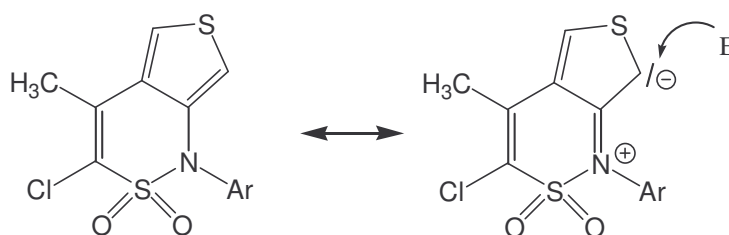
Es wird angenommen, dass der Schwefel die aktivierte Methylgruppe zur Thioformylgruppe oxidiert, die zur Formylgruppe hydrolysiert wird. Die Reaktion entspricht der Oxidation von p-Nitrotoluol zu p-Nitrobenzaldehyd durch Schwefel im basischen Medium<sup>[51]</sup>. Durch die zwei Carbonylsubstituenten wird der Thiazinring destabilisiert und er geht unter SO<sub>2</sub>-Abspaltung in den Pyrrolring über (s. Schema 42). Die Verallgemeinerungsfähigkeit der aufgefundenen Reaktion muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

**Schema 42**

Da die isomerenreine Darstellung 4-Chlor-substituierter 1,1-Dioxo-1,2-thiazine im Falle anderer N-arylsubstituierter Vertreter Schwierigkeiten bereitete, blieb die Thieno[3,4-e][1,2]thiazinbildung bisher auf das N-Anisylprodukt beschränkt.

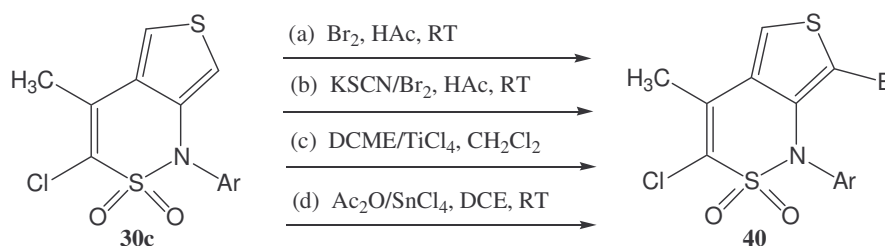
### 4.1.3 Elektrophile Substitution von Thieno[3,4-c][1,2]thiazinen

Die Reaktivität der Thieno[3,4-c][1,2]thiazine kann durch die in Schema 44 angegebenen Grenzstrukturen beschrieben werden. Elektrophile Reagenzien sollten danach bevorzugt an der 7-Stellung des Thienothiazinsrings angreifen.



Schema 43

So wurden einige Thieno[3,4-c][1,2]thiazin-Derivate durch selektive elektrophile Chlorierung und Formylierung dargestellt<sup>[16]</sup>. In der vorliegenden Arbeit wurde die Verallgemeinerungsfähigkeit der Derivatisierung von Thieno[3,4-c]thiazinen durch elektrophile Substitution untersucht. Das Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c** reagiert mit Brom, Kaliumthiocyanat/Brom, Dichlormethylmethylether/Titantetrachlorid sowie Essigsäureanhydrid/Zinntetrachlorid zu den jeweiligen in 7-Stellung substituierten Thienothiazin-Derivaten **40**.



40	a	b	c	d
Ar	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (p)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (p)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (p)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (p)
E	Br	SCN	CHO	COCH <sub>3</sub>
Ausb. in %	80	55	84	27

Schema 44

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **40a** wird außer dem Methylsignal und den Methinsignalen des Phenylrings nur noch ein Singulett bei 8,12 ppm registriert, das dem C5-H zugeordnet wird. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum wird bei 126,1 ppm ein C(H)-Signal, das C5 zugeordnet wird, registriert (s. Tabelle 18). D.h. die Bromierung erfolgt in C7-Position. Der Molpeak wird erwartungsgemäß bei  $m/z = 421$  ( $\text{M}^+$ ) beobachtet. Außerdem treten noch die Fragmente bei  $m/z = 357$  ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2$ ), 340 ( $\text{M}^+ - \text{HBr}$ ), 322 ( $\text{M}^+ - [\text{SO}_2, \text{Cl}]$ ) sowie 314 ( $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ ) auf.

Setzt man das Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c** als Suspension in Eisessig in Anwesenheit von mehr als den doppelten Äquivalenten an Kaliumthiocyanat mit Brom (in Eisessig) bei Raumtemperatur um, so fällt nach zweitägigem Rühren ein gelber Feststoff aus. Der mit Essigsäure sowie Wasser gewaschene und getrocknete Niederschlag wird mit Aceton mehrmals aufgenommen, filtriert und das Aceton-Filtrat eingeengt. Nach Umkristallisierung des Rückstands aus Eisessig erhält man eine kristalline Substanz, die spektroskopisch als 7-Thiocyanato-thieno[3,4-c][1,2]thiazin **40b** charakterisiert wird. Falls weniger Kaliumthiocyanat als angegeben eingesetzt oder das Brom zu schnell zugegeben wird, tritt wegen der schnellen Bromierung **40a** als Nebenprodukt auf.

Ähnlich wie für **40a** wird im  $^1\text{H-NMR}$  von **40b** ein einzelnes Protonsignal für C5-H bei 8,44 ppm sowie das entsprechende C5-Signal im  $^{13}\text{C-NMR}$  bei 131,8 ppm beobachtet. Ein neues Signal für den Thiocyanato-Kohlenstoff wird im  $^{13}\text{C-NMR}$  bei 110,5 ppm registriert. Im Massenspektrum beobachtet man außer dem erwarteten Peak  $m/z = 398$  für  $\text{M}^+$  noch die Peaks 334 für  $\text{M}^+ - \text{SO}_2$ , 307 für  $\text{M}^+ - [\text{SO}_2, \text{HCN}]$  sowie 299 für  $\text{M}^+ - [\text{SO}_2, \text{Cl}]$ .

Durch Formylierung des Thienothiazins **30c** mit Dichlormethylmethylether und Titan-tetrachlorid in Dichlormethan bei  $0 \sim 5^\circ\text{C}$  wurde der Thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-carbaldehyd **40c** mit einer Ausbeute von 84% dargestellt. Das CHO-Signal und C5-H-Signal wird im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 9,45 ppm bzw. 8,54 ppm registriert. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum wird ein neues Signal bei 181,6 ppm für den Formylkohlenstoff beobachtet. Die starke, typische Schwingungsbande wird im IR-Spektrum für die Carbonylgruppe bei  $1670\text{cm}^{-1}$  beobachtet. Das Massenspektrum und die Ergebnisse der Elementaranalyse entsprechen der Struktur **40c**.

Das Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c** reagiert mit Acetanhydrid in Anwesenheit von Zinntetrachlorid in Dichlorethan bei Raumtemperatur zu 7-Acetyl-thienothiazin **40d** mit geringer Ausbeute von 27%. Im Dünnschichtchromatogramm werden außer dem Produkt **40d** noch mindestens zwei Flecke beobachtet. Die Acetylierung von **30c** gibt sich im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum an dem neuen Signal der  $\text{COCH}_3$ -Gruppe bei 2,45 ppm zu erkennen. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum werden die zwei neuen Signale für die Acetylgruppe bei 29,0 ( $\text{CH}_3$ ) und 188,9 (CO)

ppm registriert. Die Ergebnisse von MS und Elementaranalyse unterstützen die Struktur von **40d**.

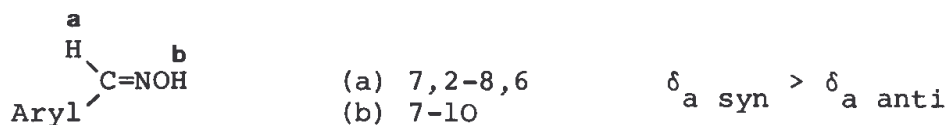
Zum Vergleich zwischen **40a,b,c,d** sowie **30c** werden signifikante Spektraldaten in Tabelle 17 zusammengefasst.

**Tabelle 17** Vergleich der NMR-Daten zwischen **40a,b,c,d** sowie **30c**

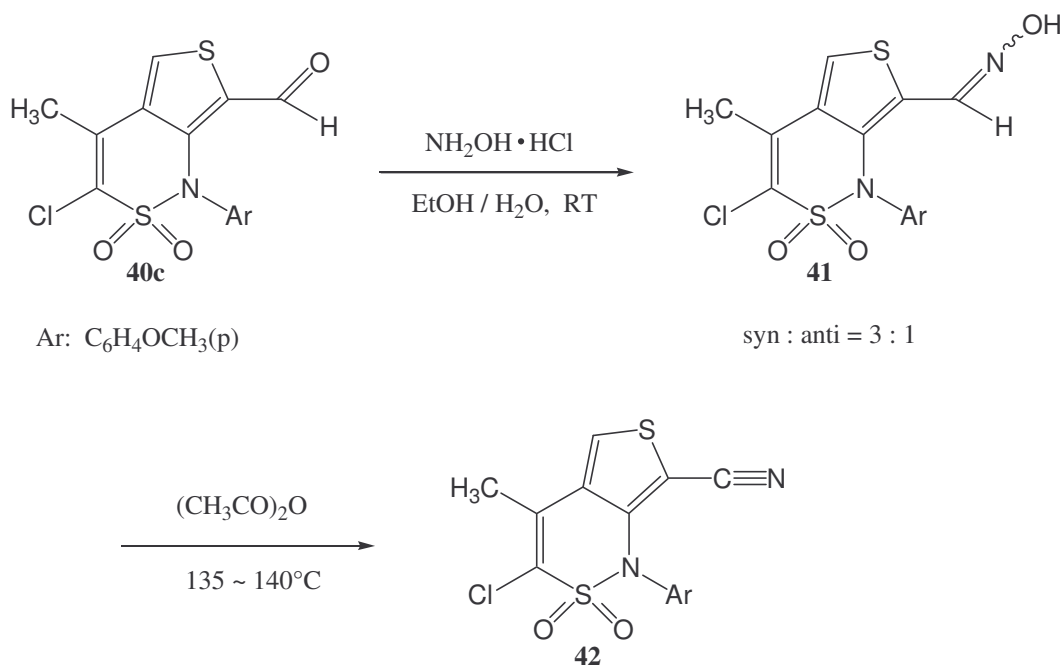
Verbindung	<sup>1</sup> H-NMR (Aceton-d <sub>6</sub> , ppm)		<sup>13</sup> C-NMR (Aceton-d <sub>6</sub> , ppm)	
	H(C7), H(C5)	neue Gruppe (an C7)	C7, C5	Neue Gruppe (an C7)
<b>30c</b>	6,68, 8,01	-	111,0, 126,2	-
<b>40a</b>	- 8,12	- (Br)	106,8, 126,1	- (Br)
<b>40b</b>	- 8,44	- (SCN)	109,0, 131,8	110,5 (SCN)
<b>40c</b>	- 8,54	9,45 (CHO)	134,1, 134,0	181,6 (CHO)
<b>40d*</b>	- 7,81	2,45 (COCH <sub>3</sub> )	136,7, 128,8	29,0, 188,9 (COCH <sub>3</sub> )

\* Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>

Thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-carbaldehyd **40c** reagiert mit Hydroxylaminhydrochlorid in Ethanol/Wasser bei Raumtemperatur zu einem Gemisch aus zwei Oxim-Isomeren im Verhältnis 3:1. In der Regel werden die <sup>1</sup>H-chemische Verschiebungen in Aldoximen wie folgt beschrieben<sup>[52]</sup>:



Nach dieser Regel werden die <sup>1</sup>H-chemischen Verschiebungen von **41** den zwei Isomeren *syn* (75%) und *anti* (25%) zugeordnet. Für das *syn*-Isomer werden die Signale von C5-H, CH=N und OH bei 7,63, 8,24 und 11,50 ppm registriert, für das *anti*-Isomer bei 7,98, 8,04 und 10,64 ppm. Das Gemisch **41** kam ohne Trennung für weitere Umsetzung zur Anwendung.

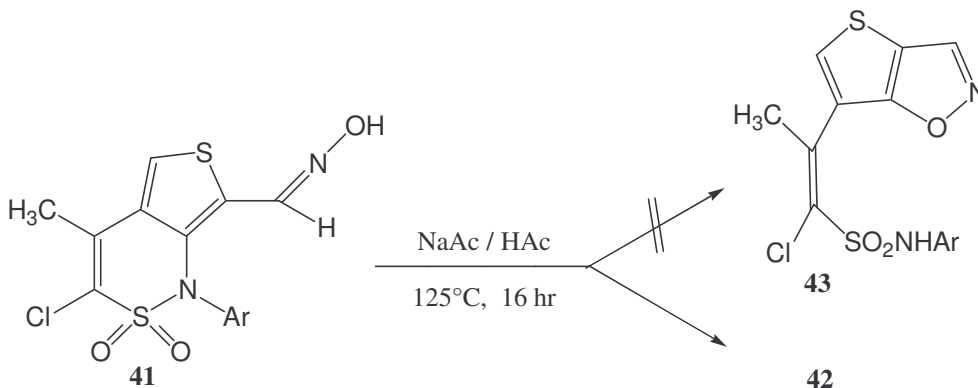


### Schema 45

Das Oxim **41** wird in Acetanhydrid bei 135 ~ 140°C (45 min) unter Abspaltung von Wasser zum Thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-carbonitril **42** umgesetzt.

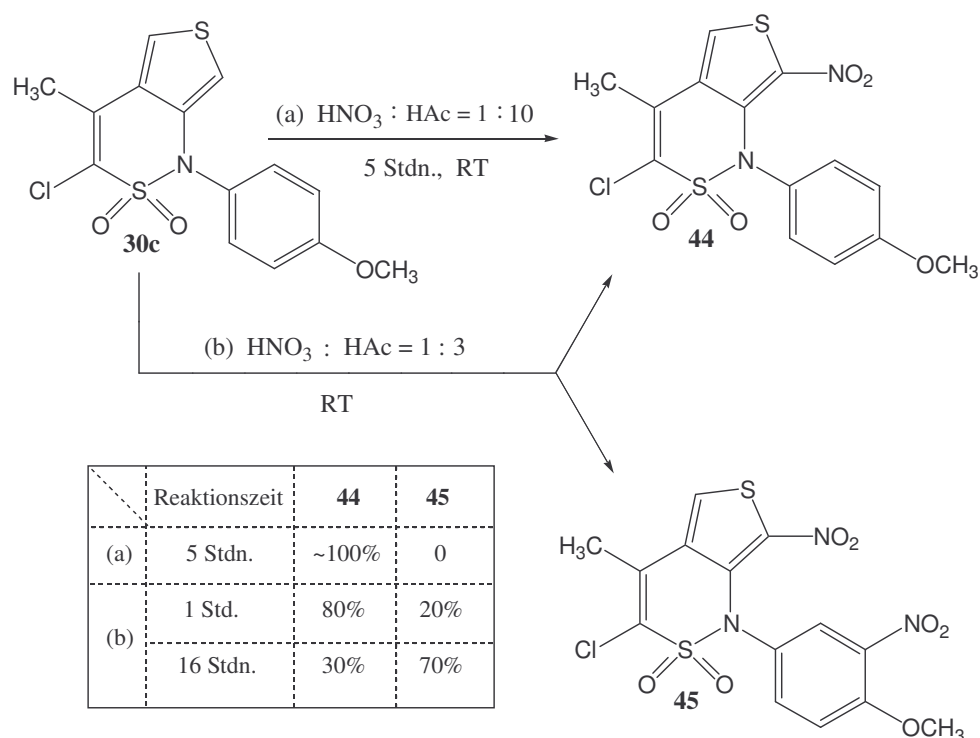
Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **42** wird das Signal für C5-H bei 8,44 ppm registriert. Das typische Nitrilo-Kohlenstoffsignal wird im  $^{13}\text{C-NMR}$  bei 112,2 ppm und C5 bei 132,4 ppm beobachtet. Im IR-Spektrum wird die charakteristische Absorptionsbande des Nitrils bei 2217  $\text{cm}^{-1}$  registriert.

Außerdem wurde versucht, **41** in Anwesenheit von Natriumacetat in Eisessig in ein Isoxazol **43** zu transformieren. Aber auch bei dieser Reaktion wurde bei 125°C nur das Thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-carbonitril **42** isoliert. Bei 80 ~ 85°C wurde keine Reaktion beobachtet.



### Schema 46

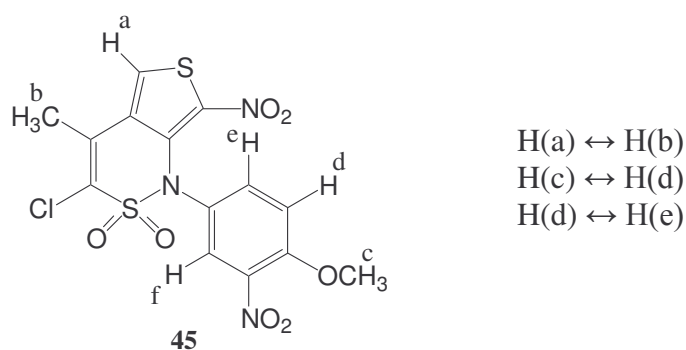
Durch Nitrierung von Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c** mit Salpetersäure wurden in Abhängigkeit von der Konzentration der Salpetersäure (konz. Salpetersäure : Eisessig) und der Reaktionszeit verschiedene Produkte erhalten. Geringe Konzentration an Salpetersäure und kurze Reaktionszeit führt zur Nitrierung des Thiophenringes, unter drastischeren Bedingungen wird auch der Anisylrest nitriert (s. Schema 47).



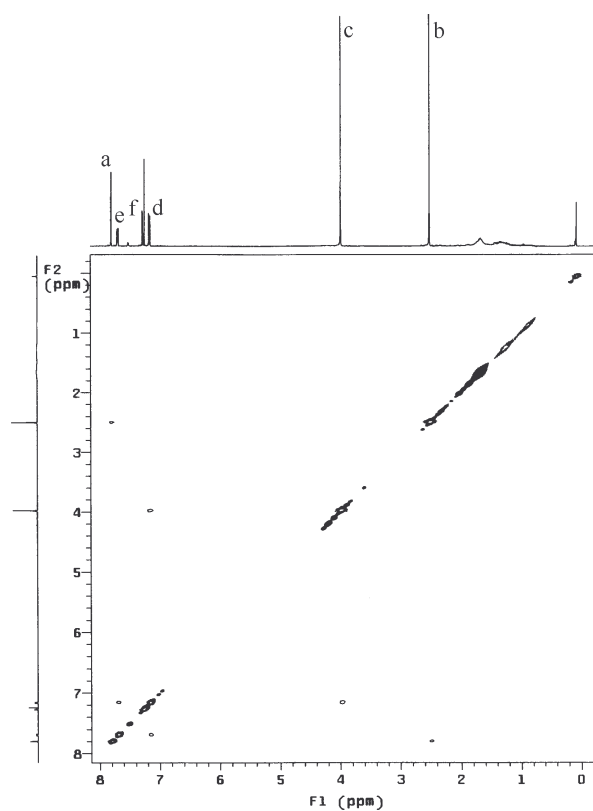
**Schema 47**

Die Struktur von **44** und **45** wurde spektroskopisch gesichert. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **44** (**45**) werden das C5-H Signal bei 7,71 (7,79) ppm, die Methylprotonen bei 2,46 (2,50) ppm sowie die Methoxyprotonen bei 3,77 (3,97) ppm beobachtet. Die Methinsignale des Phenylrings für **44** erscheinen als zwei Dubletts (4H) bei 6,85 und 7,01 ppm und für **45** werden drei Signale (3H) bei 7,67, 7,27 sowie 7,16 ppm registriert. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **44** (**45**) werden das C5-Signal bei 126,1 (126,9) ppm, Methinsignale des Phenylrings bei 114,5 und 128,2 (114,2, 122,4 sowie 134,8) ppm registriert.

Um die Einführung der zweite Nitrogruppe am Anisylrest in ortho-Stellung zur Methoxygruppe zu bestätigen, wurde ein  $^1\text{H-}^1\text{H-NOESY}$ -Spektrum von **45** aufgenommen. Darin liegen folgendene Protonenpaare räumlich benachbart vor (s. Abbildung 14):



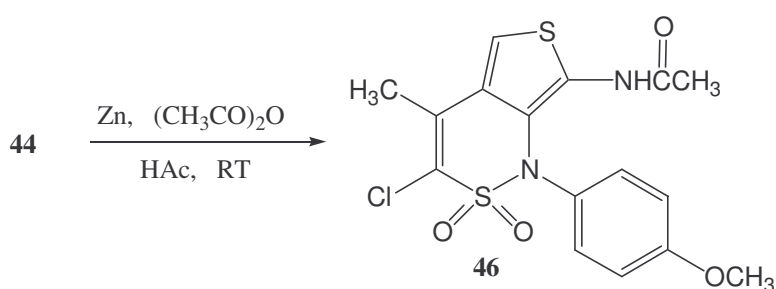
Schema 48

Abbildung 14  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum von Verbindung **45** ( $\text{CDCl}_3$ )

Damit wurde die Einführung der zweiten Nitrogruppe in ortho-Stellung zur Methoxygruppe eindeutig bestätigt.

Das 7-Nitro-thieno[3,4-c][1,2]thiazin **44** wurde durch Reduktion von **44** mit einem Überschuß von Zink und Acetanhydrid in Eisessig bei Raumtemperatur in das 7-Acetamino-thieno[3,4-c][1,2]thiazin **46** in einer Ausbeute von 63% übergeführt.

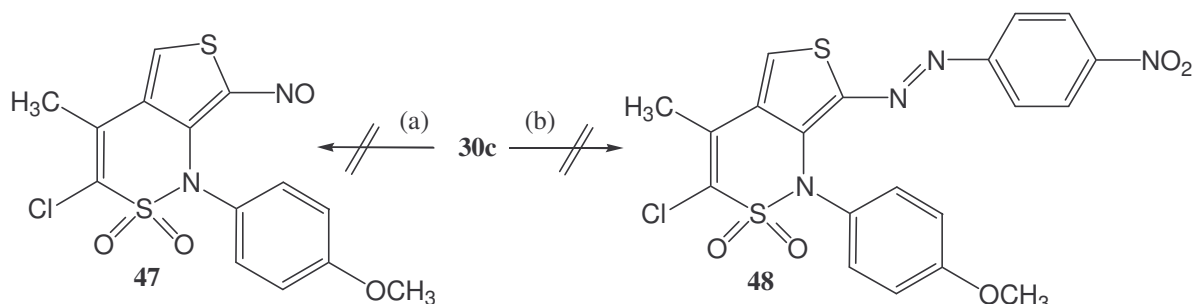




### Schema 49

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **46** beobachtet man außer dem C5-H-Singulett bei 7,10 ppm, das im Vergleich zu **44** (7,71 ppm) nach höherem Feld verschoben ist, noch zwei neue Signale bei 2,40 (COCH<sub>3</sub>) und 8,05 (NH, mit D<sub>2</sub>O austauschbar) ppm. Die Ergebnisse der Elementaranalyse und das Massenspektrum entsprechen der Verbindung **46** (s. exp. Teil).

Es gelang nicht, **30c** mit Nitrosyltetrafluorobort bzw. mit p-Nitrobenzondiazonium tetrafluorobort zu **47** bzw. **48** zu substituieren.



(a)  $\text{NO}^+\text{BF}_4^- / \text{NaHCO}_3, \text{CH}_3\text{CN}, -5 \sim 60^\circ\text{C}$   
 oder  $\text{NO}^+\text{BF}_4^- / \text{NaAc}, \text{HAc}, \text{RT} \sim 90^\circ\text{C}$

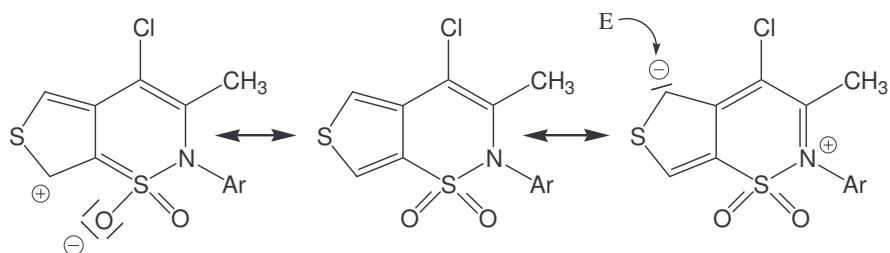
(b)  $(\text{p})\text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{N}_2^+\text{BF}_4^- / \text{NaHCO}_3, \text{CH}_3\text{CN}, \text{RT}$

### Schema 50

#### 4.1.4 Elektrophile Substitution von Thieno[3,4-e][1,2]thiazinen

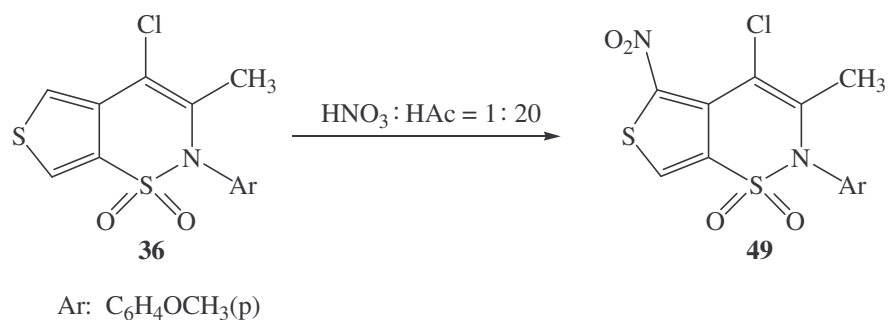
##### 4.1.4.1 Nitrierung von Thieno[3,4-e][1,2]thiazin

Für die elektrophile Substitution von Thieno[3,4-e][1,2]thiazin am Thiophenring kann nach den in Schema 51 formulierten Grenzstrukturen ein Angriff in 5-Stellung vermutet werden, während die 7-Stellung durch die nachbarständige Sulfonylgruppe desaktiviert scheint.



### Schema 51

Man erhält tatsächlich durch Nitrierung des Thieno[3,4-*e*][1,2]thiazins **36** mit konz. Salpetersäure / Eisessig ( $v / v = 1 / 20$ ) das 5-Nitro-thieno[3,4-*e*][1,2]thiazin **49** als gelbe Kristalle in einer Ausbeute von 41%.



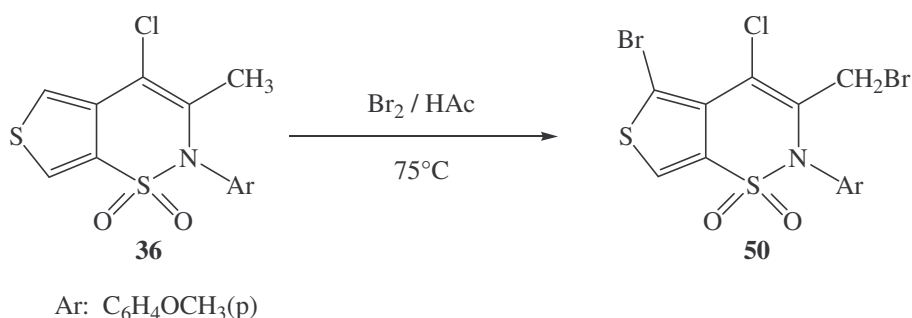
### Schema 52

Um ein Mononitroprodukt **49** ohne Nitrierung des Anisylrests zu erhalten, wurde aufgrund der Ergebnisse der Nitrierung des Thieno[3,4-*c*][1,2]thiazins **30c** zuerst konz. Salpetersäure in Eisessig im Verhältnis 1 / 10 ( $v / v$ ) verwendet. Im DC beobachtet man nur wenig eines möglichen Dinitroproduktes. Mit konz. HNO<sub>3</sub> / HAc 1 / 20 ( $v / v$ ) wurde bei etwas verlängerter Reaktionszeit kaum Dinitroprodukt beobachtet.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **49** beobachtet man drei Singulets bei 2,14, 3,79 und 7,90 ppm für die Methylprotonen, die Methoxyprotonen und C7-H, sowie zwei Dubletts bei 6,89 und 7,06 ppm für vier Methinprotonen des aromatischen Ringes. Das durch die Nitrogruppe substituierte C5-H wird nicht mehr beobachtet. Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum entspricht der angegebenen Struktur **49** (s. exp. Teil). Im Massenspektrum wurde der Molpeak bei  $m/z = 386$  (52%) registriert. Das Fragment für die Abspaltung von SO<sub>2</sub> wurde nur mit geringer Intensität (1,4%) beobachtet.

#### 4.1.4.2 Bromierung von Thieno[3,4-e][1,2]thiazin

Die Bromierung des Thieno[3,4-e][1,2]thiazins **36** verläuft komplizierter als die des Isomers **30c**. Bei Raumtemperatur ist in Eisessig auch nach 18-stündigem Rühren unter Zutropfen einer äquivalenten Menge Brom zu einer Suspension von **36** keine Reaktion zu beobachten. Das Ausgangsprodukt wird unverändert zurückgewonnen. Bromiert man bei 75°C mit einem Überschuß an Brom (3,6 Äquivalente Br<sub>2</sub>) erhält man nach einer Reaktionszeit von 1,5 Stunden hauptsächlich ein Dibromierungsprodukt, das chromatographisch gereinigt wurde.

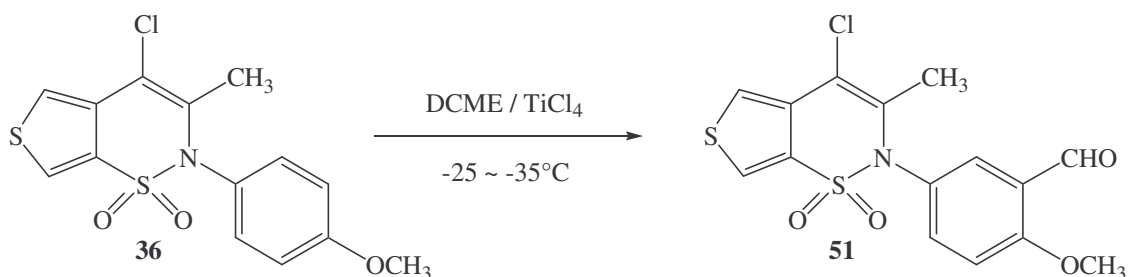


#### Schema 53

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **50** werden außer dem Singulett für die Methoxygruppe (bei 3,79 ppm), die beiden Dubletts für vier Methingruppen des Phenylrings (bei 6,86 und 7,08 ppm), noch bei 7,82 ppm das Singulett für C7-H sowie ein neues Signal bei 4,13 ppm für die Brommethylengruppe anstatt der Methylgruppe von **36** registriert. Im <sup>13</sup>C-APT-Spektrum beobachtet man bei 55,5 ppm das Methoxysignal, bei 26,5 ppm das Signal der Methylengruppe, zwei starke Methinsignale des Phenylrings bei 114,8 und 129,2 ppm und das Signal bei 124,8 ppm für C7. Die Bromierung von **36** hat damit nicht nur in der C5-Stellung, sondern auch in der C3-Methylgruppe stattgefunden. Die Verbindung **50** wird auch durch das Massenspektrum gesichert. Der Molpeak wird bei m/z = 499 (M<sup>+</sup>, 64%) registriert. Auch die Fragmente bei m/z = 421 (M<sup>+</sup> - [SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>], 12%); 355 (M<sup>+</sup> - [SO<sub>2</sub>, Br], 11%), 227 (BrCH<sub>2</sub>C<sup>+</sup>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 96%); 162 (Bromthiophen, 27%) sowie 147 (CH<sub>2</sub>C<sup>+</sup>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 63%) sind charakteristisch.

#### 4.1.4.3 Formylierung von Thieno[3,4-e][1,2]thiazin

Das Thieno[3,4-e][1,2]thiazin **36** wurde wie üblich bei 0 ~ 5°C mit DCME / TiCl<sub>4</sub> formyliert und drei neue Flecken wurden auf der DC-Platte beobachtet. Um ein einheitliches Produkt zu erhalten, wurde die Reaktionstemperatur auf -30 ± 5°C abgesenkt. Dabei erhielt man als Hauptprodukt in der Ausbeute von 64% ein im Anisylrest formyliertes Thienothiazin **51**.



**Schema 54**

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **51** beobachtet man bei 10,35 ppm ein typisches Signal für die Formylgruppe. Die Signale von C5-H und C7-H werden bei 7,92 und 8,27 ppm mit J = 3,0Hz registriert, während die Signale der Methingruppen des Phenylrings die Intensität von insgesamt 3 Protonen ergeben. Die entsprechenden Signale im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum werden bei 188,5 ppm für den Formylkohlenstoff, bei 125,1 und 126,9 ppm für C5 und C7, bei 114,4, 127,2 sowie 136,3 ppm für drei Methinkohlenstoffe des Phenylrings beobachtet. Die Methyl- und Methoxy-Signale werden im typischen Gebiet gefunden. Offensichtlich wurde die Formylgruppe am Phenylring und nicht im Thiophenring eingeführt. Durch Vergleich mit den Verbindungen **27** (3.4.2) und **45** (4.1.3) wird die Einführung der Formylgruppe in ortho-Stellung zur Methoxygruppe angenommen. Im Massenspektrum beobachtet man den Molpeak bei m/z = 369 (M<sup>+</sup>, 52%). Das 100%-Fragment wird bei m/z = 176 für CH<sub>3</sub>C<sup>+</sup>NC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CHO)OCH<sub>3</sub> registriert.

Außerdem wurde aus dem Formylierungsgemisch säulenchromatographisch noch ein 2. Produkt in einer Ausbeute von 5% isoliert. <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch deuten alle Signale auf die Struktur **52** hin (s. Tabelle 18).

**Tabelle 18**  $^1\text{H}$ -NMR-chemische Verschiebungen der Verbindung **52**

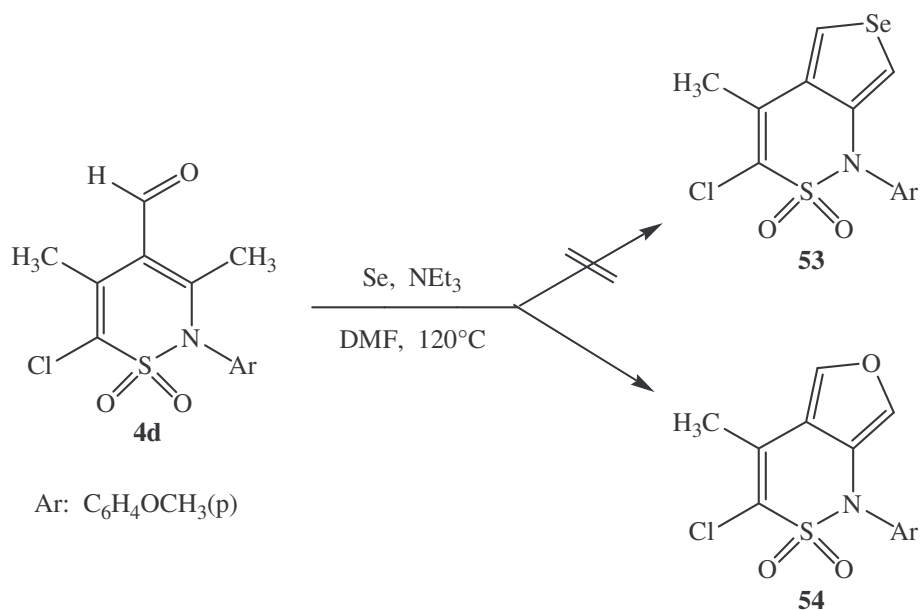
$^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen in ppm			mögliche Struktur <b>52</b>
$\text{CDCl}_3$	Aceton- $\text{d}_6$	Intensität	
2,14	2,18	s, 3H, $\text{CH}_3$	
3,96	4,02	s, 3H, $\text{OCH}_3$	
7,03-7,53	7,28-7,58	m, 3H, Ph-H	
8,14(s)	*8,64(d)	1H, C7-H	
10,38	10,36	s, 1H, CHO	
10,81(s)	*10,79(d)	1H, CHO	

\*  $J = 0,9\text{Hz}$ 

Im Vergleich zu **51** wird das Signal der zweiten Formylgruppe (C5-CHO) von **52** bei 10,79 ppm anstatt von C5-H registriert. Interessant ist es, dass auch eine Kopplung zwischen den Protonen von C5-CHO und C7-H in Aceton- $\text{d}_6$  beobachtet wird. Zur Sicherung der Struktur **52** sind weitere Untersuchungen wünschenswert, konnten aber aus Zeitgründen nicht durchgeführt werden.

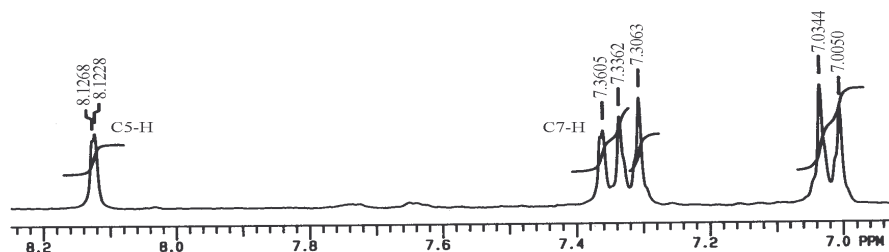
#### 4.2 Ringschlussreaktion von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyden in Anwesenheit von Selen

Es wurde versucht, die Ringschlussreaktion der 1,2-Thiazin-4-carbaldehyde mit Schwefel auch mit anderen Chalcogenen durchzuführen, so. z. B. mit dem weniger reaktiven Selen. Seleno[3,4-c]thiazine sind bisher unbekannt. Bei Raumtemperatur wird in Anwesenheit von Triethylamin in DMF mit **4d** keine Reaktion beobachtet. Nach 5-stündigem Erhitzen bei  $120^\circ\text{C}$  wird auf der DC-Platte ein neuer Fleck beobachtet, der mit ähnlichem  $R_f$ -Wert auftritt wie die beschriebenen Thienothiazine. Diese neue Substanz wurde mit Cyclohexan : Essigester = 2 : 1 als Laufmittel an Kieselgel 60 säulenchromatographisch in geringer Ausbeute von 10% gewonnen. In den  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren beobachtet man ähnliche Signale wie im Thienothiazin **30c**. Aber die massenspektroskopisch ermittelte Molmasse und die Ergebnisse der Elementaranalyse entsprechen nicht dem erwarteten 1H-Seleno[3,4-c][1,2]thiazin **53**, sondern dem 1H-Furo[3,4-c][1,2]thiazin **54**.

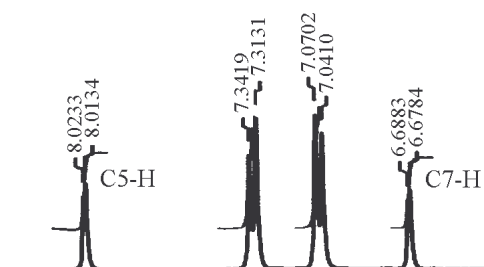


### Schema 55

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum treten die Signale von C7-H und C5-H als zwei Dubletts bei 7,36 und 8,12 ppm mit einer Kopplungskonstante J = 1,2Hz auf. Besonders C7-H ist im Vergleich zum Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c** in **54** nach tiefem Feld verschoben (s. Abbildung 15).



1H-Furo[3,4-c][1,2]thiazin **54**



1H-Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c**

**Abbildung 15** Ausschnitt des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums der Verbindung **54** (Aceton-d<sub>6</sub>, 6,92 ~ 8,24 ppm) und der Verbindung **30c** (Aceton-d<sub>6</sub>, 6,94 ~ 8,31 ppm)

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum werden C7 und C5-Signale bei 132,0 und 141,9 ppm registriert. Der Vergleich zwischen **54** und **30c** wird in Tabelle 19 zusammengefasst.

**Tabelle 19** Vergleich der NMR-Daten zwischen **54** und **30c** (Lösungsmittel: Aceton- $\text{d}_6$ )

NMR / Verbindung		Chemische Verschiebungen, ppm (Aceton- $\text{d}_6$ )
$^1\text{H}$	<b>54</b>	2,40; 3,84; 7,03; 7,33; 7,36 (d, 1H, J=1,2Hz); 8,12 (d, 1H, J=1,2Hz)
	<b>30c</b>	2,50; 3,85; 7,07; 7,34; 6,68 (d, 1H, J=3,0Hz); 8,01 (d, 1H, J=3,0Hz)
$^{13}\text{C}$	<b>54</b>	16,6; 55,9; 115,7; 117,4; 124,6; 129,9; 130,3; 130,9; 134,8; 161,2; 132,0 (C7); 141,9 (C5)
	<b>30c</b>	17,2; 55,9; 115,8; 124,2; 128,4; 130,4; 131,0; 136,3; 139,5; 161,2; 111,0 (C7); 126,2 (C5)

Im Massenspektrum beobachtet man den Molpeak bei  $m/z = 325$  (100%). Auch die Fragmente  $\text{M}^+ - \text{SO}_2$  bei 261 (45%),  $\text{M}^+ - [\text{SO}_2, \text{CH}_3]$  bei 246 (27%),  $\text{MH}^+ - [\text{SO}_2, 2\text{CH}_3]$  bei 232 (57%) sowie  $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$  bei 218 (40%) unterstützen den Strukturvorschlag.

Die Reaktion findet in Toluol bei  $110^\circ\text{C}$  unter 5-Stündigem Rühren nicht statt. Der Ausgangsstoff bleibt unverändert (DC-Prüfung). Durch Zugabe von DMF läuft die Reaktion wie oben beschrieben ab.

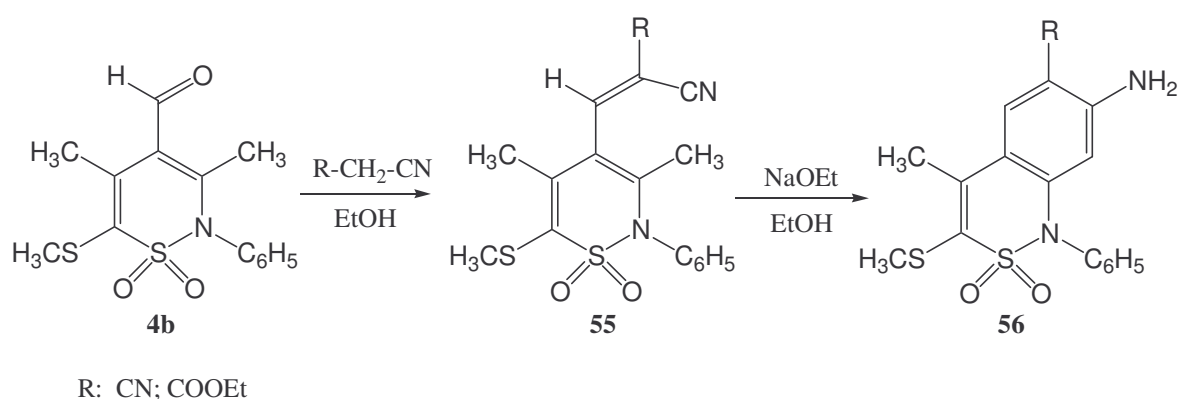
Zur Bildung von **54** können nur Spekulationen formuliert werden, da keine weiterführenden Untersuchungen vorgenommen wurden. Der Furanringbildung liegt – unter Berücksichtigung der formalen 2,3-cyclischverbrückten Crotonaldehydstruktur in **4d** – eine Oxidation der C3-Methylgruppe zugrunde. Als Oxidationsmittel könnte Luftsauerstoff oder sich bildendes Selendioxid in Frage kommen (Man vgl. hierzu [53]). Zur Klärung dieser Reaktionsmöglichkeiten sind weitere Untersuchungen unerlässlich.

Als Furothiazin wurde bisher nur das 1H-Furo[2,3-c][1,2]thiazin in der Literatur beschrieben<sup>[54]</sup>, nicht aber das hier isolierte neue Isomere. Die Darstellung von **54** durch Oxidation von **30c** mit Selendioxid wäre eine interessante Aufgabenstellung für die Zukunft.

### 4.3 Ringschlussreaktionen von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyden mit Acetylenalkylcarboxylaten zu 1H-2,1-Benzothiazinen

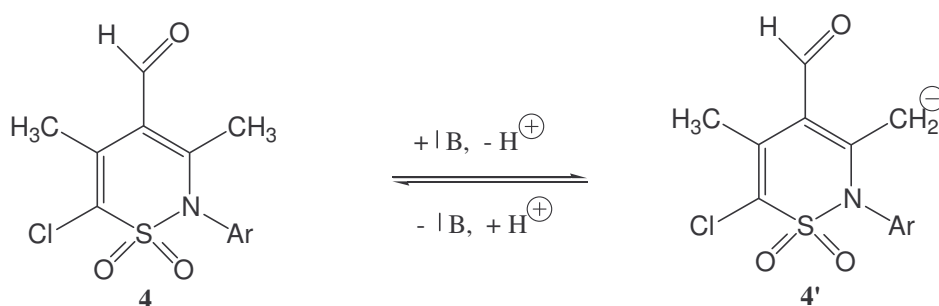
2,2-Dioxo-1H-2,1-benzothiazine, sogenannte Sulfostyryle, wurden erstmals von LOEV, KORMENDY und SNADER 1966 in einer Mehrstufensynthese unter Aufbau des Sultamsystems

dargestellt<sup>[55]</sup>. Die Dehydrierung des von HELFERICH et. al. hergestellten Pulgeonsultams erwies sich als wenig erfolgreich<sup>[21]</sup>. Aus 3-Methoxy-2-methylanilin wird über 5-Schritte durch Ringschluss von ortho-funktionalisierten N-Benzylsulfonaniliden das N-Benzyl-5-methoxy-2,2-dioxo-2,1-benzothiazin dargestellt, das durch Etherspaltung mit  $\text{BBr}_3$  und Reduktion mit  $\text{H}_2 / \text{Pd}(\text{OH})_2$  zu 3,4-Dihydro-5-hydroxy-1H-2,1-benzothiazin transformiert wurde<sup>[56]</sup>. In der letzten Zeit wurden aus den KNOEVENAGEL-Kondensationsprodukten des 1,2-Thiazin-4-carbaldehyds **55** mit Malonsäuredinitril oder Cyanessigsäureethylester in Anwesenheit von Natriumethanolat in Ethanol 2,2-Dioxo-1-phenyl-1H-2,1-benzothiazine **56** dargestellt<sup>[57]</sup>.

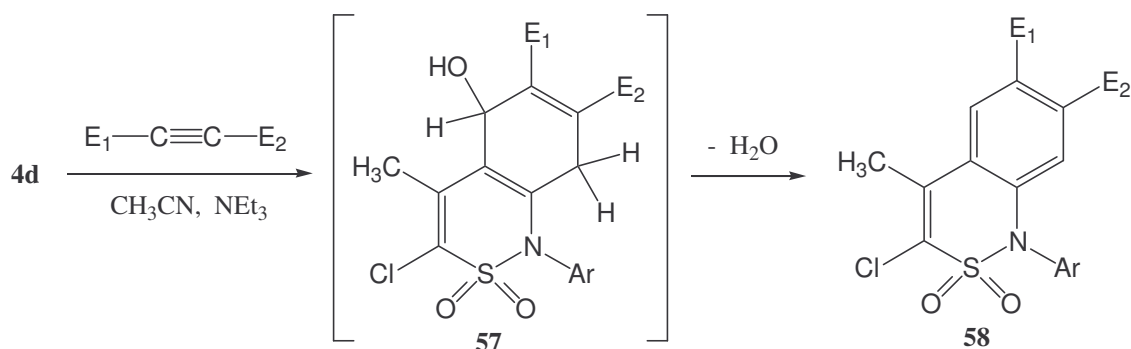


### Schema 56

In ähnlicher Weise wie zur Darstellung dieser Benzothiazine **56** sollten sich die aktivierten C3- $\text{CH}_3$ -Protonen des 3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-thiazinsystems auch zu weiteren Ringschlußreaktionen nutzen lassen. Die CH-Acidität der 3-Methylgruppe im 1,1-Dioxo-1,2-thiazin-4-carbaldehyd **4** eröffnet mit Basen die Möglichkeit, in einem Deprotonierungs-Protonierungs-Gleichgewicht ein Carbanion (**4'**) zu erzeugen. Diese Vermutung ließ sich in einer Cyclisierungsreaktion von **4d** mit Acetylendicarbonsäureestern bei Raumtemperatur in Anwesenheit von Triethylamin bestätigen. Das im ersten Schritt zu erwartende 5,7-Dihydro-1H-2,1-Benzothiazin **57** scheint spontan in einer 1,4-Eliminierung Wasser zu verlieren, wodurch sich das energetisch begünstigte 1H-2,1-Benzothiazin **58** bildet.







<b>58</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>
Ar	$C_6H_4OCH_3(p)$	$C_6H_4OCH_3(p)$	$C_6H_4OCH_3(p)$	$C_6H_4OCH_3(p)$
$E_1$	$COOCH_3$	$COOC_2H_5$	$COO(t-Bu)$	$COOC_2H_5$
$E_2$	$COOCH_3$	$COOC_2H_5$	$COO(t-Bu)$	H

### Schema 57

Für diese Umsetzungen ist der basische Katalysator Triethylamin notwendig, sonst wird keine Reaktion beobachtet.

Die Struktur der Benzothiazine **58** wird durch  $^1H$ -NMR,  $^{13}C$ -NMR, APT, MS sowie Elementaranalyse gesichert.

Bei den Verbindungen **58a,b,c** ist es wegen der gleichen Gruppen  $E_1$  und  $E_2$  leichter als bei **58d**, die Struktur zu sichern. In den  $^1H$ -NMR-Spektren von **58a,b,c** werden vergleichbare Signale für die Methylgruppe, Methoxygruppe, die Methingruppen des Anisolrings sowie der neue gebildeten Methingruppen des Benzorings und der Estergruppen registriert (s. Tabelle 20).

**Tabelle 20**  $^1H$ -NMR-Daten der Verbindungen **58a,b,c** (Lösungsmittel:  $CDCl_3$ )

<b>58</b>	$^1H$ -NMR-Verschiebungen in ppm				
	$CH_3$	$OCH_3$	CH von Ar	CH von Benzo	$E_1 = E_2$
<b>a</b>	2,56	3,90	6,98(d); 7,27(d)	6,99(s); 8,07(s)	3,82(s); 3,85(s)
<b>b</b>	2,56	3,85	7,01(d); 7,27(d)	6,99(s); 8,06(s)	1,28; 1,35; 4,29; 4,37
<b>c</b>	2,54	3,84	6,99(d); 7,22(d)	6,97(s); 7,91(s)	1,48(s); 1,58(s)

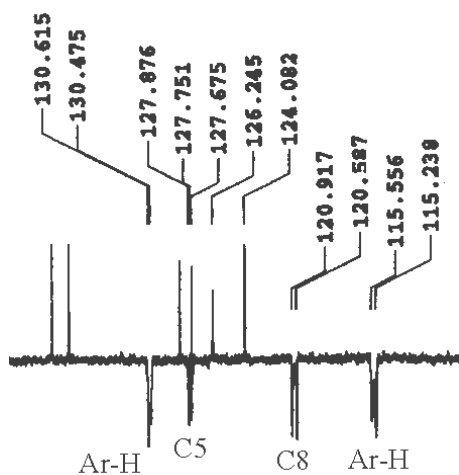
In den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von **58a,b,c** werden jeweils zwei typische Signale für den Estercarbonylkohlenstoff bei 165,2-167,2 ppm beobachtet. Die wichtigsten Verschiebungen für die Strukturcharakterisierung werden in Tabelle 21 zusammengefasst.

**Tabelle 21**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten der Verbindungen **58a,b,c** (Lösungsmittel:  $\text{CDCl}_3$ )

<b>58</b>	$^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen in ppm			
	$\text{CH}_3$	$\text{OCH}_3$	C8, C5	$\text{E}_1 = \text{E}_2$
<b>a</b>	17,5	55,6	120,1; 128,4	52,8; 52,9; 166,1; 167,2
<b>b</b>	17,6	55,6	120,2; 128,3	13,9; 14,1; 61,9; 62,1; 165,8; 166,8
<b>c*</b>	17,5	55,6	120,6; 127,9	27,7-28,2( $\text{CH}_3$ ); 82,5; 82,8; 165,2; 165,6

\* Die Signale aller Methin-Kohlenstoffatome erscheinen doppelt.

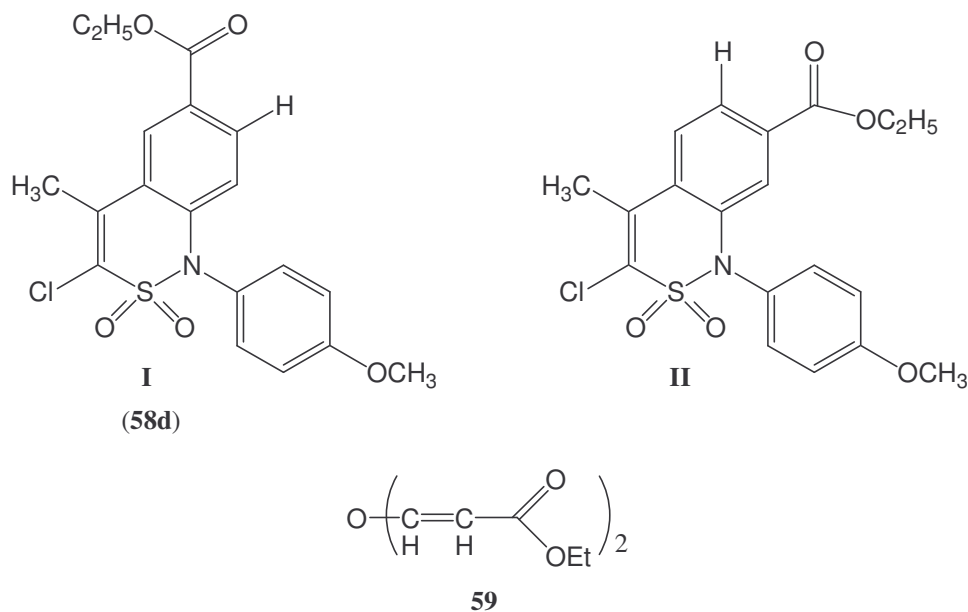
Ungewöhnlich ist es, dass in **58c** alle Methin- und Methyl-Kohlenstoffatome doppelt auftreten. Grund dafür könnte sein, dass durch die sterisch anspruchsvollen tert-Butylcarboxygruppen zwei bevorzugte Rotomere vorliegen, die über Anisotropieeffekte die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen hervorrufen.



**Abbildung 16** Ausschnitt des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums (APT) der Verbindung **58c** ( $\text{CDCl}_3$ , 110 → 140 ppm)

Im Massenspektrum von **58a,b,c** beobachtet man außer dem Molpeak ( $\text{M}^+$ ) noch die Fragmente unter Abspaltung von Alkoxy (**58a**,  $\text{OCH}_3$ ; **58b**,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ) oder Alkyl (**58c**, t-Butyl) sowie  $\text{SO}_2$ .

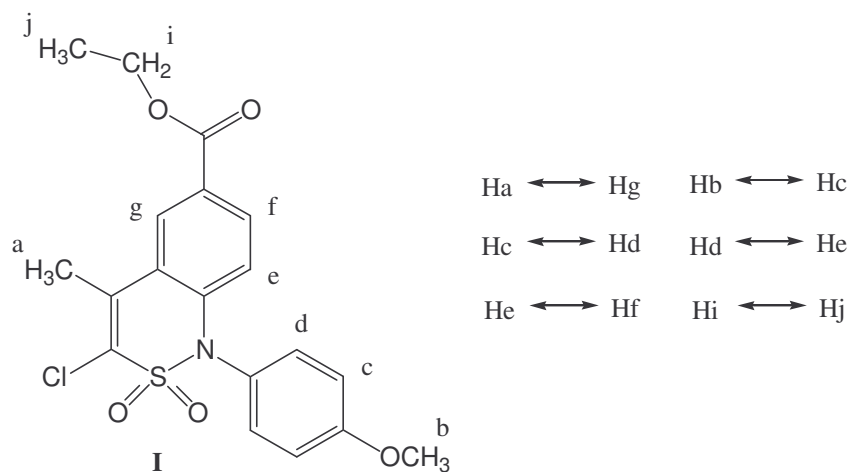
Setzt man Thiazin-4-carbaldehyd **4d** mit Propiolsäureethylester in Anwesenheit von Triethylamin um, beobachtet man erwartungsgemäß zwei neue Flecke auf der DC-Platte. Nach säulenchromatographischer Trennung und Umkristallisieren aus Ethanol werden zwei Substanzen, eine mit Schmelzpunkt 178°C als säulenartige Kristalle, die andere mit Schmelzpunkt 111°C als Nadel, erhalten. Bei dieser Umsetzung sollten zwei mögliche Strukturisomere **I** und **II** entstehen können (s. Schema 58).



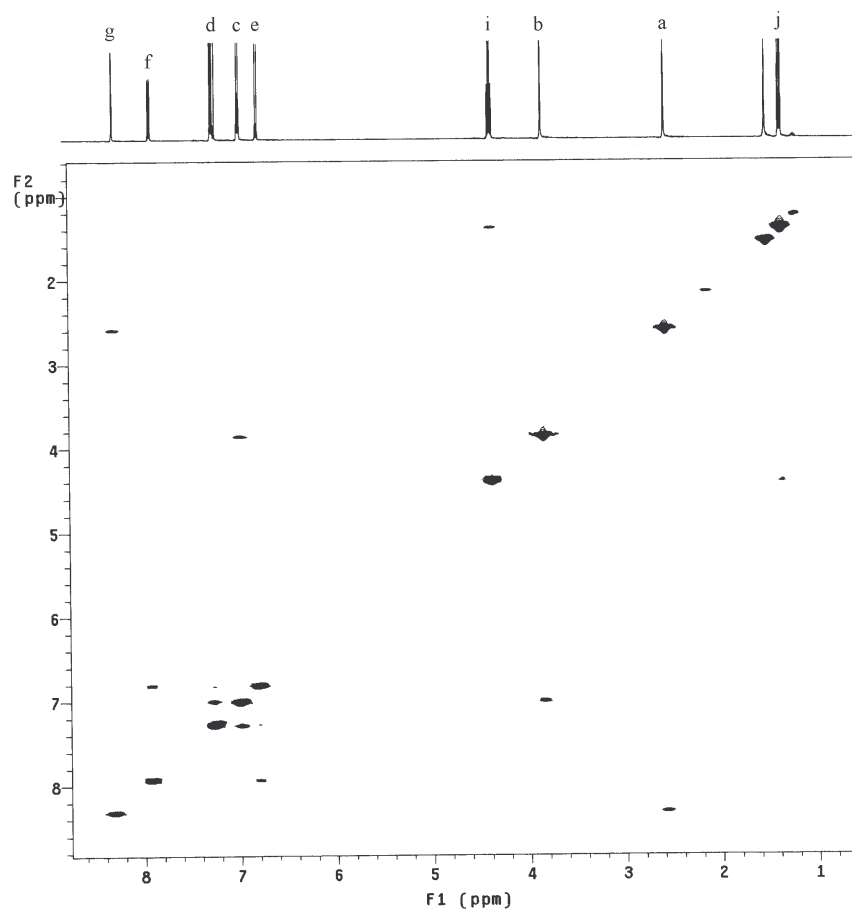
### Schema 58

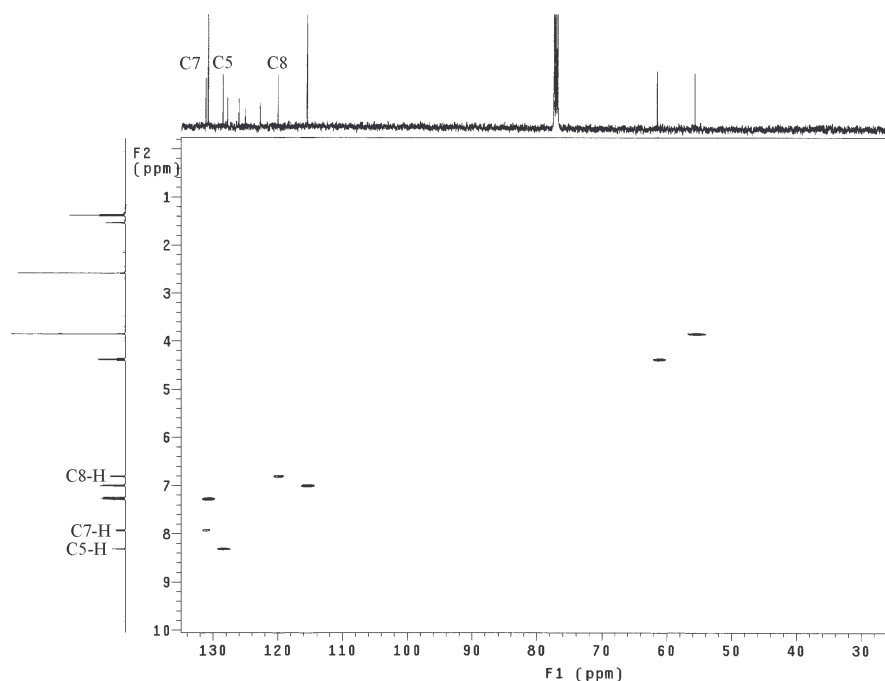
Durch spektroskopische Untersuchungen und Elementaranalyse wurde das Produkt mit Schmelzpunkt 178°C als Strukturisomeres **I** (**58d**) bestätigt. Das andere Produkt ist aber überraschend nicht das Isomer **II**, sondern der 3,3'-Oxydiacrylsäurediethylester **59**, der durch Addition von zwei Mol Propiolsäureethylester an H<sub>2</sub>O entsteht (s. unten).

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **58d** werden die 4-Methylgruppe und die Methoxygruppe bei 2,58 und 3,85 ppm als Singulett sowie Methingruppen des Arylrests bei 6,98 und 7,28 ppm als zwei Dubletts registriert. Das Ethylsignal des Esters wird bei 1,38 ppm für Methyl (Triplet) und bei 4,37 ppm für Methylen (Quadruplett) beobachtet. Außerdem treten noch die drei Methinsignale des „Benzo“-Rings bei 6,82, 7,91 und 8,31 ppm mit Kopplungskonstanten <sup>3</sup>J = 8,4Hz und <sup>4</sup>J = 1,5Hz auf. Durch eine <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-NOESY-Untersuchung wird **58d** als Struktur **I** gesichert (s. Schema 59 u. Abbildung 17). Die strukturbeweisenden Kopplungen sind die zwischen Hd ↔ He und He ↔ Hf sowie zwischen Hg ↔ Ha.



Schema 59

Abbildung 17 <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-NOESY-Spektrum der Verbindung **58d** (CDCl<sub>3</sub>)

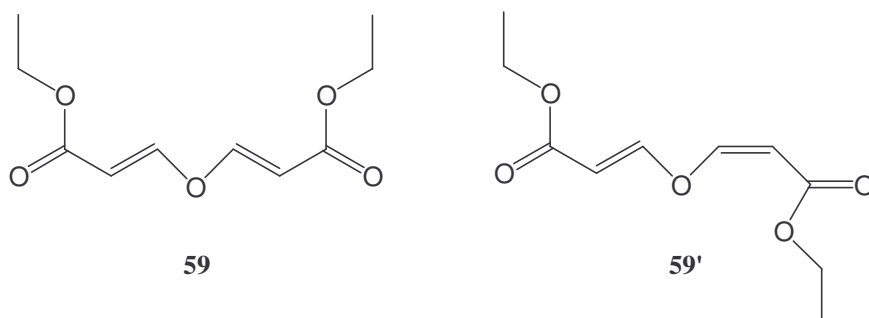


**Abbildung 18**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -COSY-Spektrum der Verbindung **58d** ( $\text{CDCl}_3$ )

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **58d** tritt die erwartete Zahl von Signalen auf. Das Estercarbonylsignal wird bei 165,3 ppm beobachtet. Durch eine  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -COSY-Untersuchung werden die Signale von C5, C7 und C8 den chemischen Verschiebungen 128,4, 131,0 und 119,9 ppm zugeordnet (s. Abbildung 18).

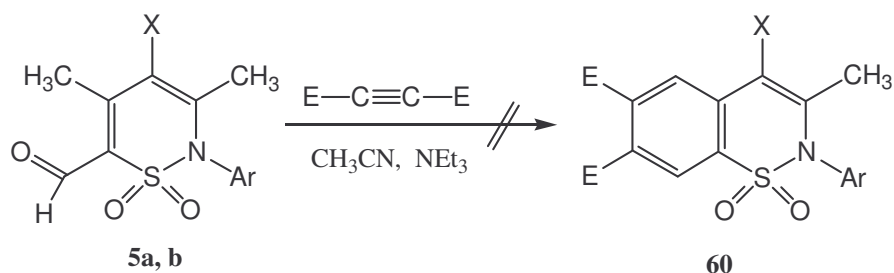
Im Massenspektrum beobachtet man den Molpeak bei  $m/z = 407$  und außerdem die Fragmente unter Abspaltung von  $\text{SO}_2$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$  sowie  $\text{OC}_2\text{H}_5$ .

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **59** werden nur die Ethylsignale und zwei Dubletts für jeweils ein Proton mit der Kopplungskonstante  $J = 12\text{Hz}$  bei 5,60 und 7,53 ppm registriert. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum beobachtet man die erwarteten Kohlenstoffsignale. Durch Elementaranalyse und Vergleich mit Literaturdaten<sup>[58]</sup> wird das Produkt mit Schmelzpunkt  $111^\circ\text{C}$  als (E, E)-3,3'-Oxydiacrylsäurediethylester bestimmt. Der in Literatur beschriebene Schmelzpunkt von **59** wird mit  $110^\circ\text{C}$ <sup>[58]</sup> bzw.  $115^\circ\text{C}$ <sup>[59]</sup> angegeben. Das (E, Z)-Isomere **59'** schmilzt bei  $85^\circ\text{C}$ <sup>[60]</sup>.



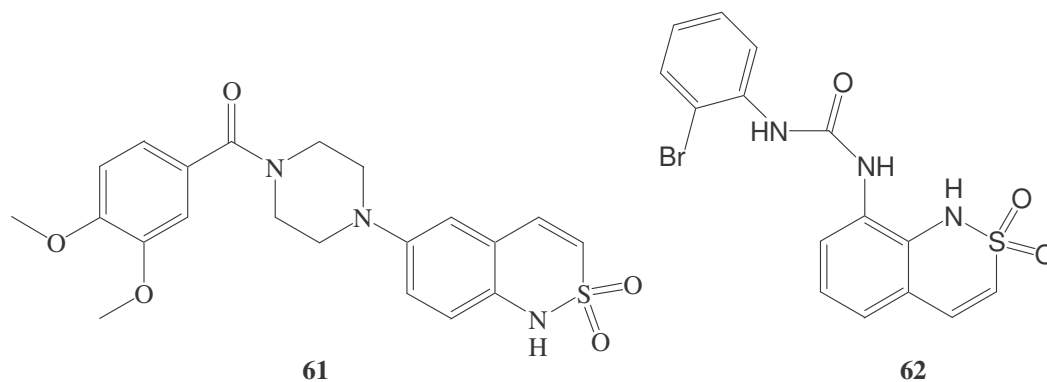
### Schema 60

Im Gegensatz zu den elektronenarmen Acetylenen reagiert Thiazin-4-carbaldehyd **4d** mit Bis(trimethylsilyl)acetylen oder Diphenylacetylen in Acetonitril in Anwesenheit von Triethylamin bei Raumtemperatur (24 Stunden Reaktionszeit) und bei 90°C (6 Stunden) nicht. Die Umsetzung der Thiazin-6-carbaldehyde **5a,b** mit Acetylendialkylcarboxylaten (E = COOCH<sub>3</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) zu Benzothiazinderivaten **60** scheiterte. Die eingesetzten Ausgangsstoffe zersetzten sich (s. Schema 61).



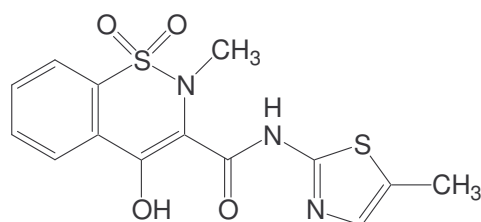
### Schema 61

1H-2,1-Benzothiazin-Derivate sind von potentiell biologischen und pharmazeutischen Interesse. Sie wurden als Cardiotonics (z.B. **61**)<sup>[61]</sup> und Interleukin-8-Rezeptor-Antagonists (z.B. **62**)<sup>[62]</sup> patentiert.



### Schema 62

„Meloxicam“ ( Mobec<sup>®</sup> ) **63**, ein 2H-1,2-Benzothiazin-Derivat hat sich als ein Antiphlogistikum bewährt<sup>[63]</sup>.

**63**

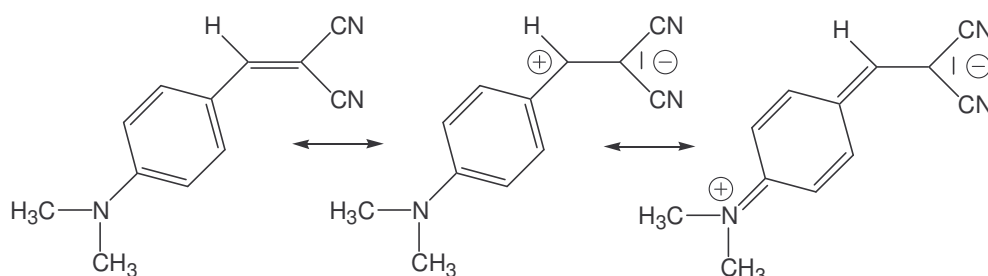
Meloxicam ( Mobec<sup>®</sup> )

### Schema 63

#### 4.4 Ringschlussreaktionen von 1,2-Thiazin-4 bzw. 6-carbaldehyden mit 1,1-Dicyano-2-aryl-ethen zu 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-2,1 bzw. 2H-1,2-benzothiazinen

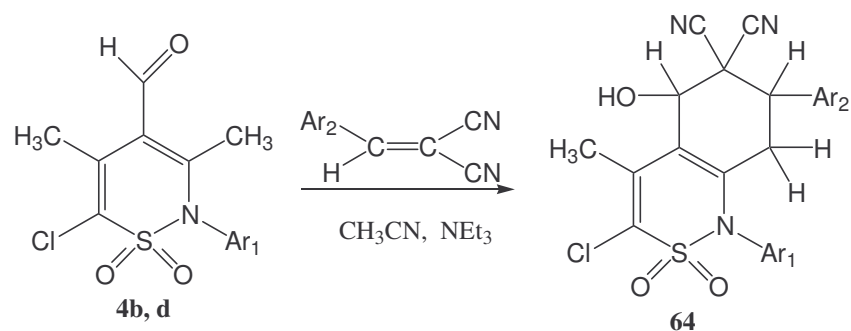
##### 4.4.1 Ringschlussreaktionen von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyden mit 1,1-Dicyano-2-aryl-ethen

Nachdem die Ringschlussreaktion des 1,1-Dioxo-1,2-thiazin-4-carbaldehydes mit akzeptor-substituiertem Acetylen erfolgreich war, sollte eine analoge Reaktion auch mit akzeptor – substituiertem Alken versucht werden. Mit dem p-(N,N-Dimethylamino)-benzylidenmalononitril schien eine Verbindung mit geeigneter Elektronendichteverteilung für einen nucleophilen-Angriff des in Schema 57 formulierten Carbanions **4'** vorzuliegen (vgl. Resonanzstrukturen in Schema 64):



### Schema 64

In der Tat wird die Reaktion der Edukte in der erwarteten Weise beobachtet (s. Schema 65). Es ist hervorzuheben, dass auch das stark Donator-substituierte Vinylderivat *p*-Methoxybenzylidenmalononitril mit dem Thiazincarbaldehyd **4** reagiert, dagegen ist mit dem Akzeptor-substituierten Vinylderivat *p*-Nitrobenzylidenmalononitril keine Ringschlussreaktion zu beobachten. Das eingesetzte Ausgangsprodukt zersetzt sich unter vergleichbaren Bedingungen. Diese Reaktivitätsverhältnisse weisen auf die Bedeutung der Elektronendichteverteilung im Vinylderivat für eine erfolgreiche Reaktion hin. Die Polarisierung der  $\pi$ -Elektronen in Richtung auf ein Akzeptor-stabilisiertes Carbanion und ein Donator-stabilisiertes Carbeniumion scheint für den Ablauf der Reaktion entscheidend zu sein. Über einen auch denkbaren Einelektronentransfermechanismus (Elektronentransfer vom Carbanion **4'** auf das Akzeptor-Donator-substituierte Olefin) kann nur spekuliert werden.

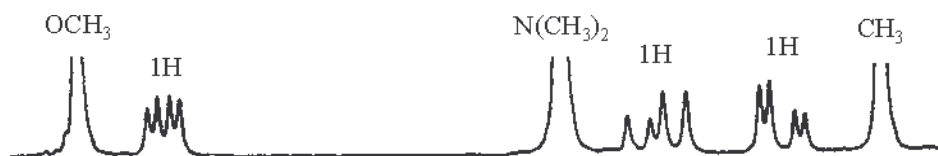


<b>64</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>
Ar <sub>1</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ( <i>p</i> )	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl( <i>p</i> )	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl( <i>p</i> )
Ar <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ( <i>p</i> )	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ( <i>p</i> )

### Schema 65

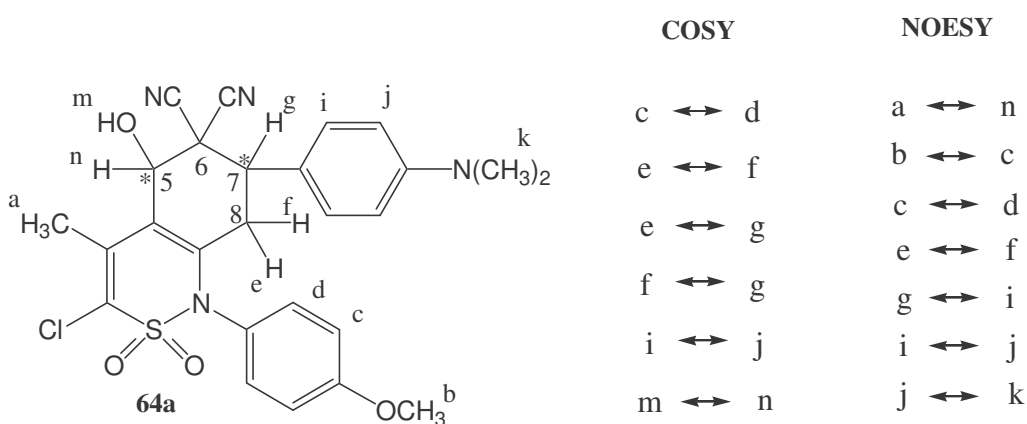
Die Struktur von **64** wurde NMR-spektroskopisch gesichert. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **64a** ist wie folgt zu interpretieren. Die Signale der 4-Methylgruppe sowie von Ar<sub>1</sub> und Ar<sub>2</sub> werden in den erwarteten Gebieten registriert. Das C5-H wird als Singulett bei 5,13 (CDCl<sub>3</sub>) oder 5,36 ppm (DMSO-d<sub>6</sub>) registriert, während die Signale von C7-H und der beiden C8-H mit einander koppeln und als sechs Dubletts beobachtet werden (s. Abbildung 19). Das OH-Signal ist in CDCl<sub>3</sub> bei 4,30 ppm durch H/D-Austausch unsichtbar, jedoch in DMSO-d<sub>6</sub> wird es als breites Signal bei 7,32 ppm registriert.





**Abbildung 19** Ausschnitt des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums von **64a** ( $\text{CDCl}_3$ , 2,20  $\rightarrow$  3,90 ppm)

Im  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY- und NOESY-Spektrum zeigen sich die erwartungsgemäßen Kopplungen zwischen den bezeichneten Protonen (s. Schema 66 u. Abbildung 20, 21).



**Schema 66**

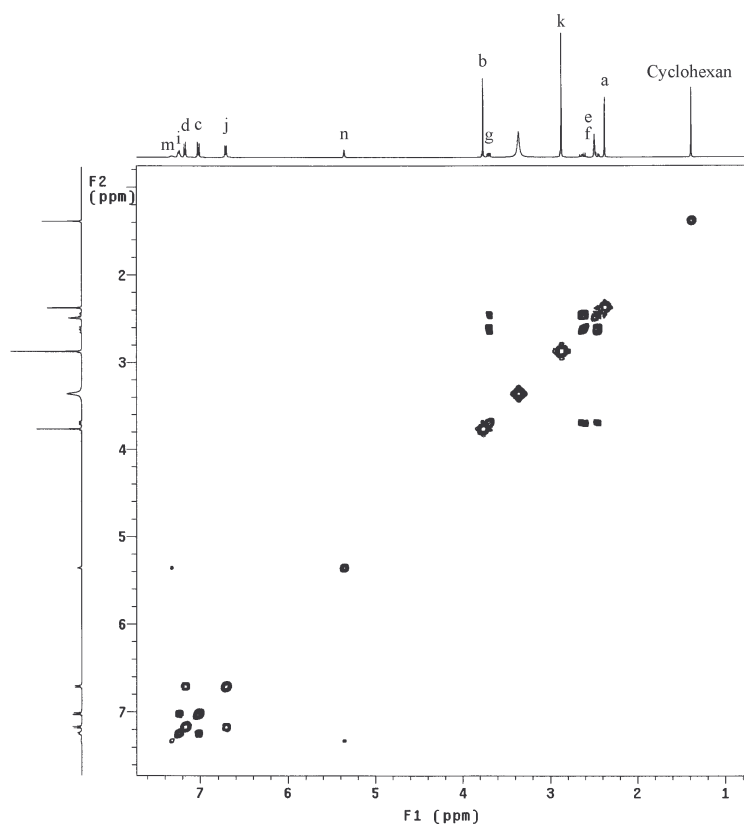


Abbildung 20  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum der Verbindung **64a** ( $\text{DMSO-d}_6$ )

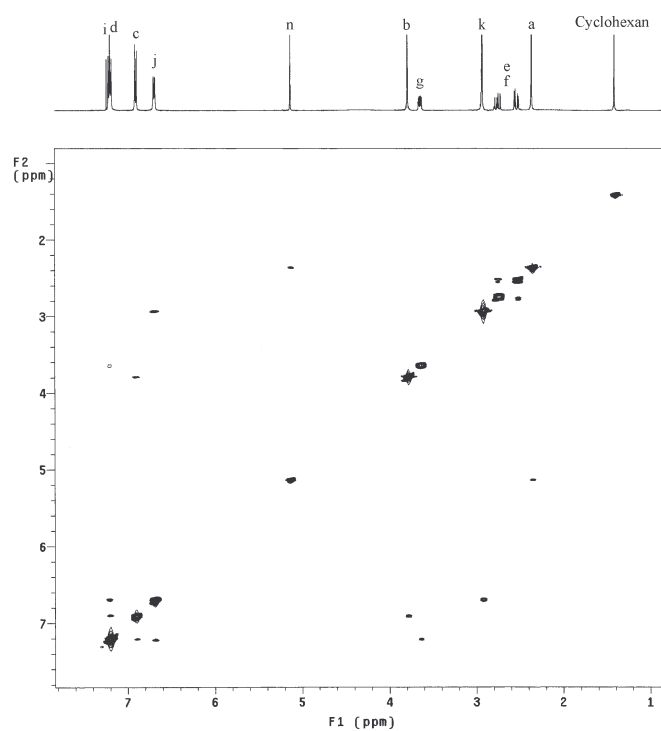


Abbildung 21  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum der Verbindung **64a** ( $\text{CDCl}_3$ )

Im  $^1\text{H}$ -NMR von **64b** und **64c** werden ähnliche Signale wie für **64a** registriert.

Im  $^{13}\text{C}$ -spektrum (normal u. APT) von **64** tritt die erwartete Zahl von Signalen auf. Bei **64a** beobachtet man das Phänomen, dass alle Kohlenstoffsignale von CH und  $\text{CH}_3$  „aufgespalten“ sind, jedoch die anderen Kohlenstoffsignale als Singulets auftreten (s. Anhang, Abbildung A24). Ursache für die Verdopplung einiger Signale sollte das Vorliegen von Diastereomeren sein, da in **64** zwei asymmetrische Kohlenstoffatome vorliegen. Versuche zur Klärung des Phänomens konnten aus Zeitgründen nicht unternommen werden.

Das Massenspektrum und die Ergebnisse der Elementaranalyse unterstützen die Struktur der Verbindungen **64**.

Neben dem Hauptprodukt **64c** wurde bei der säulenchromatographischen Auftrennung des Reaktionsgemisches als 2. Fraktion noch ein Minoritätsprodukt **64c'** in einer Ausbeute von 14% isoliert. Da das Produkt **64c'** die gleiche Molmasse aufweist wie **64c**, könnte es sich um ein Diastereomeres oder ein Strukturisomeres von **64c** handeln. Aus dem Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Daten, insbesondere der  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY-Wechselwirkungen, ergibt sich für **64c'** ein Strukturisomeres von **64c**. Die Wasserstoffatome der Methylengruppe koppeln nur mit sich selbst, so dass keine nachbarständige CH-Gruppe vorhanden ist. Dieses Ergebnis wird auch durch die Kopplungen bzw. NOE-Wechselwirkungen der anderen zwei im Ring vorhandenen Wasserstoffatome gestützt. **64c'** kommt damit die Struktur eines 6-Anisyl-7,7-dicyano-5-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1H-2,1-benzothiazins zu. Offensichtlich wird für die Umsetzung von **4b** mit p-Methoxybenzylidenmalononitril die bisher beobachtete hohe Regioselektivität vermindert. Die CH-acide  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe vermag in untergeordnetem Maße nach Deprotonierung auch das die Nitrilgruppen tragende C-Atom im Benzylidenmalononitril anzugreifen.

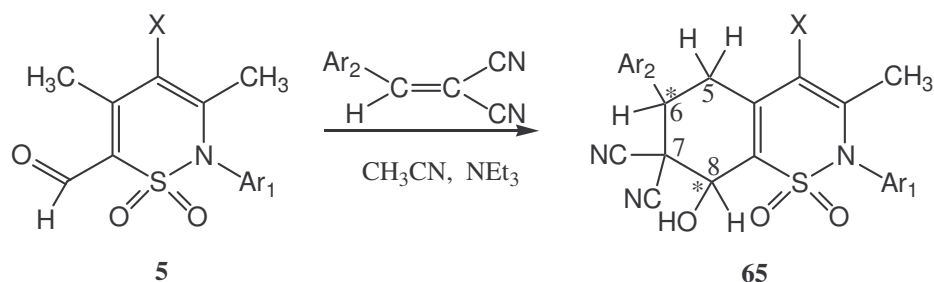
Zur Klärung des Substituenteneinflusses in den Edukten zur Bildung der 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-2,1 bzw. auch 2H-1,2-benzothiazine (s. **4.4.2**) sind weitere Untersuchungen notwendig.

#### **4.4.2 Ringschlussreaktionen von 1,2-Thiazin-6-carbaldehyden mit 1,1-Dicyano-2-arylethen**

3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-6-carbaldehyde **5** können auch mit 1,1-Dicyano-2-arylethen — wie zur Darstellung von **64** beschrieben — in Anwesenheit von Triethylamin bei Raumtemperatur schnell (innerhalb von 1 Stunde) zu 1,1-Dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2H-1,2-benzothiazinen **65** reagieren. Hierbei ist die CH-Acidität der 5-Methylgruppe von **5** unter

basischen Bedingungen noch hoch genug, um zur Ringschlussreaktion zu führen, und zwar unabhängig vom substituenten X.

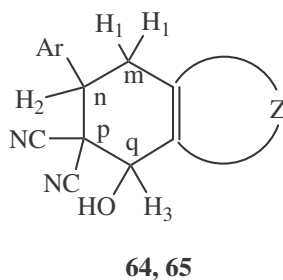
Damit ist in dieser Cyclisierungsreaktion ein deutlicher Unterschied in der Reaktivität von **5b** im Vergleich zur milden Thiolierung zu beobachten. Die Thieno[3,4-e]thiazinbildung durch Schwefelung von **5b** (X = H) war nicht erfolgreich.



<b>5, 65</b>	<b>a</b>	<b>b</b>
Ar <sub>1</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (p)	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (m, p)
Ar <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (p)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> (p)
X	Cl	H

### Schema 67

In den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **65** bestehen ähnliche Verhältnisse, wie für **64** beobachtet, und zwar für die Verschiebungen für C5-H, C6-H und C8-H. Die Verschiebungswerte für **64** und **65** werden in Tabelle 22 vergleichend zusammengefasst. Die Bezeichnung der C-Atome und die Numerierung der H-Atome wird wie folgt vorgenommen (s. Schema 68).



### Schema 68

**Tabelle 22** Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Daten von **65a,b** mit **64a,b** ( $\text{CDCl}_3$ )

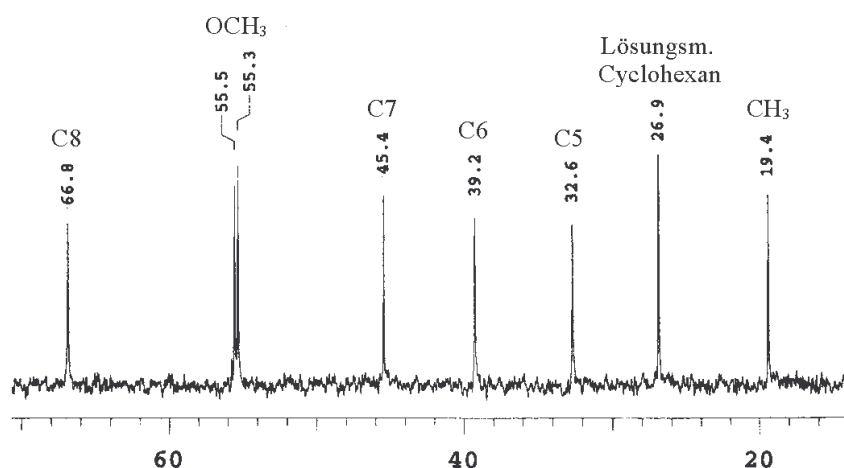
Verbindung	Chemische Verschiebungen, ppm		
	$2\text{H}_1$ (J, Hz)	$\text{H}_2$ (J, Hz)	$\text{H}_3$
	4d	2d	s
<b>65a</b>	3,03, 3,10 (19); 3,27, 3,33 (19)	3,73, 3,77 (5,1)*	5,11
<b>65b</b>	2,86, 2,92 (19); 3,10, 3,16 (19)	3,74-3,81*	5,19
<b>64a</b>	2,50, 2,57 (19); 2,74, 2,80 (19)	3,62, 3,66 (5,4)	5,13
<b>64b</b>	2,48, 2,54 (19); 2,72, 2,82 (19)	3,64, 3,69 (5,1)	5,14

\*Die Signale sind mit dem Signal von  $\text{OCH}_3$  teils überlagert.

Das OH-Signal von **65a** wird sehr breit bei 4,46 ppm registriert, während es von **65b** unsichtbar ist. Außerdem werden noch die Signale von  $\text{C3-CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$  (zwei für **65a**, drei für **65b**) sowie die der Methingruppen der beiden Arylreste im normalen Gebiet beobachtet. Für **65b** beobachtet man bei 5,67 ppm noch das  $\text{C4-H}$ -Singulett.

Im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum von **65** tritt die erwartete Zahl von Signalen auf. Die Signale von  $\text{C5}$ ,  $\text{C6}$ ,  $\text{C7}$ ,  $\text{C8}$  werden bei ähnlichen Verschiebungen wie die der entsprechenden Kohlenstoffe von **64** registriert. Nach „ChemNMR C-13 Estimation\*“ sollten die Signale von  $\text{C5}$ ,  $\text{C6}$ ,  $\text{C7}$ ,  $\text{C8}$  wie folgt zugeordnet werden (s. Abbildung 22).

\* CS ChemNMR pro Version 6,0.



**Abbildung 22** Ausschnitt des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **65a** ( $\text{CDCl}_3$ , 14,0 ~ 71,0ppm)

Ein Vergleich zwischen **65** und **64** wird in Tabelle 23 vorgenommen.

**Tabelle 23** Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von **65a,b** mit **64b** ( $\text{CDCl}_3$ )

Verbindung	$^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm			
	*m-C	*n-C	*p-C	*q-C
<b>65a</b>	32,6	39,2	45,4	66,8
<b>65b</b>	33,2	39,1	45,9	66,6
<b>64b</b>	32,6	38,6	46,0	68,6

\*Die Bedeutung von „m, n, p, q“ wird in Schema 68 angegeben.

Das Massenspektrum und die Ergebnisse der Elementaranalyse entsprechen den Verbindungen **65**.

## 5 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt dieser Arbeit standen Ringtransformations- und Ringschlussreaktion der 1,1-Dioxo-1,2-thiazin-carbonylverbindungen vom Typ des 1,2-Thiazin-4-carbaldehyds **4** sowie des erstmals dargestellten 4-Chlor-1,2-thiazin-6-carbaldehyds **5a**.

Die 1,2-Thiazin-4- bzw. 6-carbaldehyde **4** und **5**, die „maskierte“ 1,3- bzw. 1,5-Dicarbonylverbindungen darstellen, werden durch Chlorierung von 3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin **1** und anschließende Fomylierung der gebildeten 6- bzw. 4-Chlor-thiazine **2** und **3d** mit Dichlormethylmethylether und Titantrichlorid gewonnen. Die 1,2-Thiazinyl-6-alkylketone **6** und **7** sind durch Acetylierung von **3d** mit Acetanhydrid und Zinntetrachlorid zugänglich.

Neue 2,3-Dihydro-1,4-diazepine **8** werden durch Ringtransformation der Thiazin-4-carbaldehyde **4** mit 1,2-Diaminen erfolgreich dargestellt. Setzt man **4** mit chiralen 1,2-Diaminocyclohexan um, so erhält man auch entsprechende chirale 1,4-Diazepine. Aufgrund der Fähigkeit der dargestellten 1,4-Diazepine **8** mit Silberionen zu komplexieren, wurde eine Anwendung von **8h,j** als Diazepiniumbromide in Silberhalogenid-Emulsionen untersucht. Das außerordentlich bemerkenswerte Ergebnis dieser Untersuchungen ist, dass die eingesetzten Diazepiniumbromide zu einem verbesserten Empfindlichkeitsschleierverhältnis führen, d.h. bei Verringerung bzw. Beibehalt des Schleiers eine Erhöhung der photographischen Empfindlichkeit bewirken.

Eine Ringtransformation von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyd **4**, wie sie mit aliphatischen 1,2-Diaminen beobachtet wird, versagt mit ortho-Phenylendiamin. Unter sauren Bedingungen dagegen wird **4** mit ortho-Phenylendiamin zu dem 1,2-Thiazinyl-4-methylketon **13** durch Ringöffnungs- und erneuter Ringschlussreaktion umgesetzt. Dieser Prozeß wurde dadurch bewiesen, dass der Carbaldehyd **4** mit Ethylamin zum ringgeöffneten Keton **14** reagiert und diese Verbindung in Anwesenheit von Salzsäure zum Keton **13** cyclisiert werden kann.

Neuartige Isoxazole **16** wurden aus **4** über die Oxime **15** dargestellt. Das im saueren Medium gebildete Oxim wurde dabei in Anwesenheit von Natriumacetat in Eisessig durch Erhitzen unter Ringtransformation zu den potentiell biologisch aktiven Isoxazolen **16** umgesetzt. Nach der klassischen Oximdehydratisierung wurden Thiazin-4-carbonitrile **19** aus den Oximen **15** mit Acetanhydrid gewonnen. Setzt man das Thiazin-4-carbonitril **19b** mit Hydrazin in Ethanol um, kommt es nicht zur gewünschten Ringtransformation zu einem Aminopyrazol,

sondern zur Thiazinringsspaltung unter Bildung des Pyrazol-4-carbonitrils **22** und des Sulfids **23**, das zur Struktursicherung mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zum Sulfoxid **24** oxidiert wurde.

Die Verallgemeinerungsfähigkeit der Ringtransformation von Thiazin-carbaldehyden mit N-Basen wurde durch Umsetzung des 4-Chlor-thiazin-6-carbaldehyds **5b** mit Ammoniak veranschaulicht, wobei sich das erwartete Chlorpyridinderivat **25** in moderater Ausbeute bildet. Mit TiCl<sub>4</sub> und DCME wurde **25** glatt zum in Nachbarstellung zur Methoxygruppe des Arylrestes formylierten Pyridinderivat **27** umgesetzt.

Thieno[3,4-c][1,2]thiazine **30** wurden durch Ringschlussreaktion von donator- und akzeptor-substituierten 2-Aryl-thiazin-4-carbaldehyden **4** mit Schwefel in Anwesenheit von Triethylamin erfolgreich dargestellt.

Überträgt man diese Thienothiazinbildung auf den 4-Chlor-thiazin-6-carbaldehyd **5a**, so wird das isomere Thieno[3,4-e][1,2]thiazin **36** auf einfachem Wege mit mäßiger Ausbeute erhalten. Allerdings versagt die Thiophenbildung, wenn die 4-Position unsubstituiert ist. Die Umsetzung von Thiazinyl-6-methylketon **7** mit Schwefel führt nicht zum Ringschlussprodukt **38**, sondern neben der SO<sub>2</sub>-Extrusion durch Oxidation der 5-Methylgruppe des Thiazins **7** zum 1H-Pyrrol-3-carbaldehyd **39**.

Die elektrophile Substituierbarkeit der Thienothiazine **30** bzw. **36** wird durch die Wirkung der im ankondensierten 1,2-Thiazinring vorhandenen Aminosulfonylgruppe bestimmt. Das Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c** mit der zum Thiophenring nachbarständigen Arylaminogruppe reagiert mit Brom, Kaliumthiocyanat/Brom, DCME/TiCl<sub>4</sub> sowie Essigsäureanhydrid/Zinntetrachlorid zu den jeweiligen in 7-Stellung substituierten Thieno[3,4-c][1,2]thiazin-Derivaten **40**. Aus Thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-carbaldehyd **40c** wurde über das Oxim **41** durch H<sub>2</sub>O-Abspaltung das 7-Carbonitril **42** gewonnen. Auch die Nitrierung des **32c** gelang mit Salpetersäure in Eisessig zum 7-Nitro-Derivat **44** bzw. unter drastischeren Bedingungen (höhere Konzentration an Salpetersäure und verlängerte Reaktionszeiten) zum auch im Anisylrest nitrierten Derivat **45**. Mit Zink und Acetanhydrid wurde **44** zum Acetamid **46** reduziert.

Die Nitrierung des Thieno[3,4-e][1,2]thiazins **36** mit der deaktivierenden Sulfonylgruppe in Nachbarstellung zum Thiophenring findet bevorzugt in 5-Position des Thiophenrings zum 5-Nitro-Derivat **49** statt. Die Bromierung führt unter drastischen Bedingungen unter Ring- u. Seitenkettenbromierung zum Dibrom-Derivat **50**, während die Formylierung von **36** mit DCME/TiCl<sub>4</sub> bevorzugt in der Nachbarstellung zur Methoxygruppe des Arylrestes unter Bildung von **51** stattfindet.



Mit Selen und Triethylamin wurde eine nicht erwartete Ringschlussreaktion des Thiazin-4-carbaldehyds **4d** in DMF beobachtet. Das Produkt ist nicht das Seleno[3,4-c][1,2]thiazin **53**, sondern ein neuartiges Ringsystem, das 1H-Furo[3,4-c][1,2]thiazin **54**. Diese Umsetzung ist vom Lösungsmittel abhängig. In Toluol wurde keine Reaktion beobachtet.

Durch Ringschlussreaktion von Thiazin-4-carbaldehyd **4d** wurden 1H-2,1-Benzothiazine **58** mit Acetylendicarbonsäureestern bei Raumtemperatur in Anwesenheit von Triethylamin in guten Ausbeuten dargestellt. Mit Propiolsäureethylester bildet sich regioselektiv **58d** mit geringer Ausbeute, neben 3,3'-Oxydiacrylsäurediethylester **59**. Thiazin-6-carbaldehyde **5** sind mit Acetylendicarbonsäureestern unter gleichen Bedingung nicht erfolgreich umsetzbar.

Neuartige 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-2,1-benzothiazine **64** wurden durch Ringschlussreaktion aus Thiazin-4-carbaldehyden **4b,d** mit Donator-substituierten Benzylidenmalonitrilen in Anwesenheit von Triethylamin mit mäßiger Ausbeute gewonnen. Mit dem Akzeptor-substituierten Vinylderivat, dem p-Nitrobenzylidenmalononitril, wurde keine Ringschlußreaktion beobachtet.

Auf vergleichbarem Wege wurden auch 5,6,7,8-Tetrahydro-2H-1,2-benzothiazine **65** aus Thiazin-6-carbaldehyden **5** mit p-Methoxybenzylidenmalonitril bei Raumtemperatur dargestellt.

Die Strukturen der dargestellten neuartigen Verbindungen wurden durch Anwendung von  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie, insbesondere durch zweidimensionale NMR-spektroskopische Methoden, sowie Massen- und Infrarotspektroskopie, aufgeklärt bzw. gesichert.



## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Physikalisch-chemische Untersuchungsmethoden

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroheiztisch „Boetius M“ der Firma F. Küster bestimmt. Alle angegebenen Schmelzpunkte sind korrigiert.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte im Pressling aus wasserfreiem Kaliumbromid.

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden Aluminiumfertigplatten mit Fluoreszenzindikator der Firma „Fluka“ verwendet (Laufmittel: Cyclohexan/Essigester 1 : 1 bzw. 2 : 1 sowie Dichlormethan).

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0,015-0,040 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt. Die Säulen wurden immer mit dem aufgeschwemmten Kieselgel im Fließmittel sorgfältig gefüllt.

Alle angegebenen elementaranalytischen Daten sind Mittelwerte aus mindestens zwei unabhängigen Bestimmungen.

Zur Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen wurden folgende Meßgeräte eingesetzt:

$^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie:	Varian Gemini 300 (300 & 500 MHz) Avance / DPX 400 (400 MHz)
$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie:	Varian Gemini 300 (75 MHz)
EI-Massenspektroskopie:	AMD 402 der Firma AMD Intecta GmbH
IR-Spektroskopie:	Philips PU 9624 FTIR-Spektrometer
Elementaranalyse:	Leco CHNS-932
UV-Vis-Spektroskopie:	Shimadzu 3101 PC

## 6.2 Darstellung der Ausgangsprodukte

### 6.2.1 2-Aryl-3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazine **1a-d**<sup>[20, 21]</sup>

In einem 500 ml Dreihalskolben wird Essigsäureanhydrid (225 ml, 2,35 mol) vorgelegt. Dazu wird unter Rühren bei -15°C bis -20°C konzentrierte Schwefelsäure (54 ml, 1 mol) getropft. Anschließend wird frisch destilliertes Mesityloxid (114 ml, 1 mol) bei -10°C langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch zunächst 24 Stunden im Kühlschrank, danach 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wird der Ansatz auf 2 l Eiswasser gegossen. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und aus Methanol ( $W_{\text{Feststoff}} : V_{\text{MeOH}} \approx 1 : 2$ ) umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle des 4,6-Dimethyl-2,2-dioxo-1,2-oxathiins<sup>[18]</sup> (64 g, Ausb.: 40%) kommen direkt zur Anwendung zur Darstellung der Verbindung **1a-d**.

Das oben dargestellte 4,6-Dimethyl-2,2-dioxo-1,2-oxathiin (10 g, 62,5 mmol) und primäres Arylamin (62,5 mmol) werden 30 Minuten auf 135 ~ 155°C (s. entsprechendes Produkt) erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die kristallisierende Masse zerkleinert und in 2N Salzsäure suspendiert, der Feststoff abgesaugt und mit Wasser säurefrei gewaschen. Das Rohprodukt wird mehrfach aus Methanol (**1d**: einmal aus 18 ml Methanol) umkristallisiert.

*3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-2-phenyl-1,2-thiazin (1a)* unter Verwendung von Anilin

Reaktionstemperatur: 135 ~ 140°C

Ausbeute: 6,0 g (51%); Fp: 115-6°C (113-4°C<sup>[20]</sup>)

*2-(4-Chlorphenyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin (1b)* unter Verwendung von p-Chloranilin

Reaktionstemperatur: 150 ~ 155°C

Ausbeute: 4,3 g (32%); Fp: 139-141°C (140-1°C<sup>[20]</sup>)

*3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-2-(4-tolyl)-1,2-thiazin (1c)* unter Verwendung von p-Toluidin

Reaktionstemperatur: 135 ~ 140°C

Ausbeute: 6,6 g (53%); Fp: 129-131°C (130-1°C<sup>[20]</sup>)

*2-(4-Anisyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin (1d)* unter Verwendung von p-Anisidin

Reaktionstemperatur: 136 ~ 142°C

Ausbeute: 11,4 g (86%); Fp: 113-5°C (115-6°C<sup>[20]</sup>)

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin (**1e**) unter Verwendung von 3,4-Dimethoxyphenylamin: Produkt wurde freundlichweise von Herrn Werdofo des Arbeitskreises zur Verfügung gestellt.

### 6.2.2 Darstellung der 6- bzw. 4-Chlor-1,2-thiazine **2a-d** bzw. **3d** durch Chlorierung der 1,2-Thiazine **1a-d**<sup>[6]</sup>

Das 1,1-Dioxo-1,2-thiazin **1** (0,01 mol) wird in Chloroform (30 ml) gelöst, dazu wird Sulfurylchlorid (0,81 ml, 0,01 mol) nach Variante A bzw. B gegeben.

Variante A (für **2a-c**): Sulfurylchlorid unter Rühren zugeben und anschließend eine Stunde unter Rückfluß erhitzen.

Variante B (für **2d**, **3d**): Sulfurylchlorid in 1,2 ml CHCl<sub>3</sub> unter Rühren innerhalb von 30 Minuten tropfenweise zugeben und 24-Stunden bei Raumtemperatur rühren.

Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, dann mit 7 ml Methanol versetzt und im Kühlschrank über Nacht aufbewahrt. Die ausgefallenen Kristalle (Rohprodukt) werden abgesaugt und wie folgt aufgearbeitet.

#### 6-Chlor-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-2-phenyl-1,2-thiazin (**2a**) aus **1a**

Variante A; Das Rohprodukt wird aus Methanol bis zur Schmelzpunkt Konstanz umkristallisiert.

Ausbeute: 1,54 g (57%); Fp: 94-96°C (95-96°C<sup>[6]</sup>)

#### 6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin (**2b**) aus **1b**

Variante A; Das Rohprodukt wird aus Methanol bis zur Schmelzpunkt Konstanz umkristallisiert.

Ausbeute: 1,61 g (53%); Fp: 130-132°C (131°C<sup>[6]</sup>)

#### 6-Chlor-3,5-dimethyl-2-(4-methylphenyl)-1,1-dioxo-1,2-thiazin (**2c**) aus **1c**

Variante A; Das Rohprodukt wird aus Methanol bis zur Schmelzpunkt Konstanz umkristallisiert.

Ausbeute: 1,95 g (69%); Fp: 128-130°C (128-130°C<sup>[6]</sup>)

#### 4-Chlor-2-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin (**3d**) aus **1d**

Man kristallisiert das Rohprodukt aus der 20-fachen Menge Methanol um, belässt 4 Stunden bei 0°C im Kühlschrank, saugt die Kristalle ab und kristallisiert erneut um.

Ausbeute: 344 mg (11% , Nadel); Fp: 132-4°C (137-8°C<sup>[6]</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,05, 2,20 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,30 (s, 1H, CH); 6,93 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ph-H); 7,16 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ph-H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 19,1; 21,6; 55,5; 114,1; 114,6; 114,8; 127,3; 130,3; 141,0; 144,2; 160,3

MS (EI, 70eV): m/z = 299 (M<sup>+</sup>, 56%); 235 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>, 57%); 220 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 24%); 200 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-Cl, 100%); 159 (24%); 148 (26%); 92 (14%); 77 (9%)

Elementaranalyse: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>S (299,04 g/mol)

berechnet: C% 52,09 H% 4,71 N% 4,67 S% 10,70

gefunden: C% 52,01 H% 4,69 N% 4,50 S% 11,03

### 6-Chlor-2-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin (**2d**) aus **1d**

Das Filtrat nach der Umkristallisierung für die Gewinnung des 4-Chlor-thiazins **3d** wird eingeeengt. Der Rückstand wird aus der 3-fachen Menge Methanol umkristallisiert, die Lösung bei 0°C über 24 Stunden aufbewahrt und danach das Kristallisat abgesaugt. Die erhaltenen Kristalle von 6-Chlor-thiazin **2d** können direkt zur Darstellung von Thiazin-4-carbaldehyd eingesetzt werden.

Ausbeute: 1,5 g (50%, Quader, inkl. wenig **3d**)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 1,86, 2,15 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5,66 (s, 1H, CH); 6,93 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ph-H); 7,19 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ph-H)

### 6.2.3 Darstellung des 6-Methylthio-1,2-thiazins **2f** durch Thiocyanierung von **1a** und Spaltung des gebildeten 6-Thiocyanato-1,2-thiazins **2e** und anschließende Methylierung<sup>[7, 64]</sup>

3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-2-phenyl-1,2-thiazin **1a** (2,35 g, 10 mmol) und Kaliumrhodanid (1,94 g, 20 mmol) werden in Eisessig (20 ml) gelöst. Zu dieser Mischung tropft man innerhalb von 30 Minuten unter Rühren eine Lösung von Brom (1,6 g, 10 mmol) in Eisessig (10 ml) zu. Nach 3-stündigem Rühren versetzt man mit Eiswasser, lässt über Nacht bei 0°C stehen, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Methanol um. Man erhält 1,75 g (60%) 3,5-Dimethyl-1,1-dioxo-2-phenyl-6-thiocyanato-1,2-thiazin (**2e**)<sup>[7]</sup>

Zur Suspension des 6-Thiocyanato-1,2-thiazins **2e** (1,0 g, 3,4 mmol) in Ethanol (10 ml) wird unter Rühren und Inertgas eine Lösung von KOH (0,19 g, 3,4 mmol) in Ethanol (7 ml) gegeben und 2 Minuten gerührt. Anschließend setzt man der gelbbraunen Lösung bei 0 ~ 5°C CH<sub>3</sub>I (0,32 ml, 5,1 mmol) zu. Nach 3-stündigem Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum

verdampft und der verbleibende Rückstand mit reichlich Ether gewaschen. Das Filtrat wird zur Trockene eingengt und der erhaltene Feststoff aus Methanol umkristallisiert.

*3,5-Dimethyl-6-methylthio-1,1-dioxo-2-phenyl-1,2-thiazin (2f)*<sup>[64]</sup>

Ausbeute: 0,68 g (71%); Fp: 102°C (102°C<sup>[67]</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 1,87, 2,30, 2,42 (3s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 5,71 (s, 1H, C4-H); 7,28 (m, 2H, Ph-H); 7,41 (m, 3H, Ph-H)

### 6.3 Darstellung der 1,2-Thiazincarbonylverbindungen

#### 6.3.1 1,2-Thiazin-4-carbaldehyde 4a-d,f durch Formylierung der 1,2-Thiazine 2a-d,f mit Dichlordimethylether (DCME) und Titan-tetrachlorid<sup>[11, 16]</sup>

Allgemeine Vorschrift:

Das 1,2-Thiazin **2** (3,3 mmol) wird in getrocknetem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) gelöst, dazu werden TiCl<sub>4</sub> (1,2 ml, 11,1 mmol) und 1,1-Dichlordimethylether (DCME, 0,6 ml, 6,8 mmol) unter Rühren bei 0 ~ 5°C gegeben. Nach 0,5-stündigem Rühren bei 0 ~ 5°C hydrolysiert man durch Zugabe von Eiswasser. Die wässrige Phase wird mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt und die organische Phase mit Wasser dreimal gewaschen und wie folgt aufgearbeitet.

*6-Chlor-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-2-phenyl-1,2-thiazin-4-carbaldehyd (4a)*<sup>[16]</sup> aus **2a**

Die vereinigten organischen Phasen werden durch Zugabe von ca. 100 mg Kieselgel getrocknet, filtriert und gleichzeitig polare Verunreinigungen abgetrennt. Anschließend wird die Lösung eingengt. Der viskose Rückstand wird mit wenig Ethanol aufgenommen und zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 0,52 g (53%); Fp: 89-90°C (89-90°C<sup>[16]</sup>)

*6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-4-carbaldehyd (4b)* aus **2b**

Die organische Phase wird eingengt und der Rückstand mit Petrolether : Ether = 1 : 2 als Laufmittel säulenchromatographisch an Kieselgel 60 getrennt.

Ausbeute: 0,68 g (62%); Fp: 156-7°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ[ppm] = 2,33, 2,48 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 7,27 (d, 2H, J = 8,6Hz, Ph-H); 7,48 (d, 2H, J = 8,7Hz, Ph-H); 10,05 (s, 1H, CHO)

MS (EI, 70eV): m/z = 331 (M<sup>+</sup>, 30%); 266 (M<sup>+</sup>-HSO<sub>2</sub>, 89%); 238 (M<sup>+</sup>-HSO<sub>2</sub>-CO, 27%); 152 (ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NCCH<sub>3</sub>, 44%); 111 (ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 100%); 75 (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 54%)

IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3093; 1677 (C=O); 1594; 1488; 1362; 1337; 1180; 1092; 1015; 836; 811

Elementaranalyse:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$  (330,98 g/mol)

berechnet: C% 47,00 H% 3,34 N% 4,22

gefunden: C% 47,07 H% 3,50 N% 4,23

*6-Chlor-3,5-dimethyl-2-(4-methylphenyl)-1,1-dioxo-1,2-thiazin-4-carbaldehyd (4c)* aus **2c**  
Produkt wurde freundlichweise von Frau Bunk des Arbeitskreises zur Verfügung gestellt.

*6-Chlor-2-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-4-carbaldehyd (4d)* aus **2d**  
Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingengt und der Rückstand mit Cyclohexan : Essigester = 2 : 1 als Laufmittel säulenchromatographisch an Kieselgel 60 getrennt.

Ausbeute: 0,83 g (77%); Fp: 142-5°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,30, 2,46 (2s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ); 3,84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,98 (d, 2H, J = 8,7Hz, Ph-H); 7,20 (d, 2H, J = 8,7Hz, Ph-H); 10,01 (s, 1H, CHO)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 18,2; 18,3; 55,6; 115,2; 117,5; 119,1; 125,8; 130,6; 140,2; 154,4; 161,0; 187,2

MS (EI, 70eV):  $m/z$  = 327 ( $\text{M}^+$ , 96%); 263 ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2$ , 100%); 228 ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2 - \text{Cl}$ , 51%); 220 ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2 - \text{CO} - \text{CH}_3$ , 31%); 200 ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2 - \text{Cl} - \text{CO}$ , 46%); 148 (54%); 92 (28%)

Elementaranalyse:  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4\text{S}$  (327,03 g/mol)

berechnet: C% 51,30 H% 4,31 N% 4,27 S% 9,78

gefunden: C% 51,60 H% 4,51 N% 4,10 S% 9,86

*3,5-Dimethyl-6-methylthio-1,1-dioxo-2-phenyl-1,2-thiazin-4-carbaldehyd (4f)*<sup>[11]</sup> aus **2f**

Die vereinigten organischen Phasen werden durch Zugabe von ca. 100 mg Kieselgel getrocknet und polare Verunreinigungen abgetrennt. Anschließend wird die Lösung eingengt. Der viskose Rückstand wird mit wenig Methanol aufgenommen und zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 0,63 g (62%); Fp: 125°C (125°C<sup>[11]</sup>)

### 6.3.2 1,2-Thiazin-6-carbaldehyd **5a** durch Formylierung des 4-Chlor-1,2-thiazins **3d** mit Dichlordimethylether und Titan-tetrachlorid

4-Chlor-thiazin **3d** (1,0 g, 3,3 mmol) wird in getrocknetem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) gelöst, dazu werden  $\text{TiCl}_4$  (1,2 ml, 11,1 mmol) und DCME (0,6 ml, 6,8 mmol) unter Rühren bei



Raumtemperatur gegeben. Nach 4-stündigem Rühren bei Raumtemperatur hydrolysiert man durch Zugabe von Eiswasser. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingeeengt und der Rückstand mit Cyclohexan : Essigester = 2 : 1 als Laufmittel säulenchromatographisch an Silicagel getrennt.

*4-Chlor-2-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-6-carbaldehyd (5a)* aus **3d**

Ausbeute: 0,79 g (73%); Paste

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,21, 2,74 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 3, 83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,97 (d, 2H, J = 8,9Hz, Ph-H); 7,17 (d, 2H, J = 8,9Hz, Ph-H); 9,78 (s, 1H, CH=O)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 18,1; 20,8; 55,6; 115,1; 116,2; 121,1; 126,6; 130,1; 149,5; 153,4; 161,0; 183,4

MS (EI, 70eV; M = 327,78 g/mol): m/z = 328 (M<sup>+</sup>, 100%); 264 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>, 20%)

### 6.3.3 1,2-Thiazin-6-carbaldehyd **5b** durch VILSMEIER-HAACK-Formylierung des 1,2-Thiazins **1e**<sup>[65]</sup>

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Innenthermometer und 2 Tropftrichtern werden 16 mmol Sultam **1e** in 40 ml Chlorbenzol suspendiert. Unter Rühren und Kühlen (Temp. 20 ~ 30°C) tropft man innerhalb von 2 Stunden 16 ml (172 mmol) POCl<sub>3</sub> in 22 ml Chlorbenzol und 12,4 ml (160 mmol) DMF in 20 ml Chlorbenzol zu und rührt noch 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit 200 ml Eiswasser hydrolysiert (30 Minuten stehen lassen!), die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Chlorbenzol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Man gibt 4 ml Ethanol zum Rückstand und saugt das Kristallisat ab.

*2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-6-carbaldehyd (5b)* aus **1e**

Ausbeute: 1,02 g (20%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,02, 2,54 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 3,87, 3,90 (2s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>); 5,81 (s, 1H, CH); 6,79 (s, 1H, Ph-H); 6,90 (s, 2H, Ph-H); 9,83 (s, 1H, CHO)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 21,5; 22,2; 56,1; 56,2; 109,6; 111,3; 112,3; 119,9; 122,1; 125,7; 149,8; 150,7; 153,0; 155,4; 183,0

### 6.3.4 1,2-Thiazinyl-methylketone **6** bzw. **7** durch Acetylierung von 4-Chlor-sultam **3d**

Zur Lösung von 4-Chlor-sultam **3d** (420 mg, 1,4 mmol) in 1,2-Dichlorethan (DCE, 32 ml) wird SnCl<sub>4</sub> (1,68 ml) und Acetanhydrid (0,84 ml) gegeben. Nach 64-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit Eiswasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, eingengt und mit Cyclohexan : Essigester = 2 : 1 als Laufmittel säulenchromatographisch an Silicagel getrennt.

1. Fraktion: *6-Acetyl-4-chlor-2-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin (6)*

Ausbeute: 36 mg (7,5%); Fp: 139-142°C (Methanol)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,12, 2,41 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,54 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,93 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ph-H); 7,13 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ph-H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 19,0; 19,9; 32,1; 55,6; 115,0; 116,5; 127,2; 128,3; 130,1; 144,4; 148,1; 160,7; 192,1

MS (EI, 70eV): m/z = 341 (M<sup>+</sup>, 31%); 277 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>, 58%); 262 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 100%); 235 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-COCH<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>, 39%); 156 (58%); 148 (38%); 77 (23%)

Elementaranalyse: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub>S (341,05 g/mol)

berechnet: C% 52,71 H% 4,72 N% 4,10 S% 9,38

gefunden: C% 52,89 H% 4,68 N% 3,93 S% 9,32

2. Fraktion: *6-Acetyl-3-acetylmethyl-4-chlor-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin (7)*

Ausbeute: 151 mg (28%); Fp: 108-110°C (Methanol)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,07, 2,41, 2,54 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 3,55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,90 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ph-H); 7,13 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ph-H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 18,8; 29,6; 32,1 ; 47,2; 55,6; 114,9; 118,7; 126,6; 129,8; 130,4; 140,5; 147,2; 160,9; 192,0; 200,1

MS (EI, 70eV): m/z = 383 (M<sup>+</sup>, 12%); 276 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-COCH<sub>3</sub>, 100%); 234 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-2COCH<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>, 39%); 198 (17%); 108 (11%); 77 (8%)

Elementaranalyse: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>5</sub>S (383,06 g/mol)

berechnet: C% 53,19 H% 4,73 N% 3,65 S% 8,35

gefunden: C% 53,18 H% 4,73 N% 3,53 S% 8,45

## 6.4 Ringtransformationen

### 6.4.1 Darstellung der 2,3-Dihydro-1,4-diazepine **8** durch Ringtransformation der Thiazin-4-carbaldehyde **4a-d, f** mit 1,2-Diaminen

Allgemeine Vorschrift:

Eine ethanolische Suspension des entsprechenden Carbaldehyds **4** (0,323 mmol, 15 ml Ethanol) wird mit dem 1,2-Diamin (0,48 mmol) versetzt. Nach 48-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel auf das halbe Volumen eingeeengt. Der weiße Feststoff wird abgesaugt und mit wenig Ethanol gewaschen.

*1-Chlor-2-(7-methyl-2,3-dihydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-propen-1-sulfonsäurephenylamid (8a)* unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4a** mit Ethylen-1,2-diamin

Ausbeute: 66 mg (60%); Fp: 203-5°C (204-5°C<sup>[64]</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>): δ[ppm] = 1,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,55 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 7,04 (s, 1H, CH); 7,13 (t, 3H, J = 7,8Hz, Ph-H); 7,32 (t, 2H, J = 7,5Hz, Ph-H); 9,87 (breit), 10,33 (breit), 10,58(s) (2H, 2N-H)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>): δ[ppm] = 21,7 (aufgespalten); 26,6; 47,6 (aufgespalten); 49,2 (aufgespalten); 99,6; 121,3; 125,4; 129,8; 131,4 (aufgespalten); 136,9 (aufgespalten); 146,6 (aufgespalten); 153,3 (aufgespalten); 168,3

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3251; 1641; 1521; 1484; 1392; 1321; 1284; 1259; 1236; 1122

MS (EI, 70eV): m/z = 339 (M<sup>+</sup>, 15%); 303 (M<sup>+</sup>-HCl, 10%); 239 (M<sup>+</sup>-HCl-SO<sub>2</sub>, 9%)

Elementaranalyse: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (339,08 g/mol)

berechnet: C% 53,01 H% 5,34 N% 12,36 S% 9,44

gefunden: C% 53,18 H% 5,44 N% 11,95 S% 9,53

*2-(7-Methyl-2,3-dihydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-1-thiomethyl-propen-1-sulfonsäurephenylamid (8b)* unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4f** mit Ethylen-1,2-diamin

Ausbeute: 79 mg (70%); Fp: 189-191°C (190°C (Zers.)<sup>[64]</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>): δ[ppm] = 1,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,00-7,10 (m, 4H, 1CH, 3Ph-H); 7,26 (t, 2H, J = 7,5Hz, Ph-H); 9,80 (breit), 10,21(s), 10,29 (breit) (2H, 2NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>): δ[ppm] = 18,9; 21,6 (aufgespalten); 27,8; 47,5 (aufgespalten); 49,1 (aufgespalten); 101,3; 120,5; 124,3; 129,4; 137,7; 138,6; 152,7 (aufgespalten); 156,9; 168,1 (aufgespalten)

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3450s; 3251s; 3074s; 3058s; 3048s; 1641s; 1592m; 1523m; 1486m; 1390s; 1321s; 1284m; 1259s; 1224s; 1105s; 973m

MS (EI, 70eV):  $m/z$  = 351 ( $M^+$ , 5%); 196 ( $M^+$ -SO<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 15%); 139 (15%)

Elementaranalyse: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (351,11 g/mol)

berechnet: C% 54,67 H% 6,02 N% 11,95 S% 18,25

gefunden: C% 54,24 H% 6,25 N% 11,42 S% 17,84

*1-Chlor-2-(2,2,7-trimethyl-2,3-dihydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-propen-1-sulfonsäurephenylamid (8c)* unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4a** und 1,2-Diamino-2-methylpropan  
Ausbeute: 81 mg (68%); Fp: 184-6°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>):  $\delta$ [ppm] = 1,20 (d, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,22 (breit, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,85 (t, 1H, CH); 7,12 (m, 3H, Ph-H); 7,31 (t, 2H, J = 7,7Hz, Ph-H); 9,90 (d, 1H, NH); 10,38 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>):  $\delta$ [ppm] = 18,9; 21,4; 26,0; 26,7; 55,3 (aufgespalten); 59,4; 100,0; 121,8; 125,8; 130,0; 131,7 (aufgespalten); 137,2; 146,7 (aufgespalten); 150,9 (aufgespalten); 168,8 (aufgespalten)

IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3243s; 3058m; 2974m; 1633s; 1594m; 1505s; 1487s; 1429s; 1391s; 1366s; 1340s; 1289s; 1262s; 1230s; 1122s; 1002m; 987m; 604s; 550s

MS (EI, 70eV):  $m/z$  = 367 ( $M^+$ , 41%); 332 ( $M^+$ -Cl, 8%); 211 ( $M^+$ -SO<sub>2</sub>NHPh, 100%); 175 ( $M^+$ -SO<sub>2</sub>NHPh-HCl, 26%); 93 (PhNH<sub>2</sub>, 23%); 64 (SO<sub>2</sub>, 19%)

Elementaranalyse: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (367,11 g/mol)

berechnet: C% 55,50 H% 6,03 N% 11,42 S% 8,71

gefunden: C% 55,46 H% 5,91 N% 11,38 S% 8,72

*1-Methylthio-2-(2,2,7-trimethyl-2,3-dihydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-propen-1-sulfonsäurephenylamin (8d)* unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4f** und 1,2-Diamino-2-methylpropan

Ausbeute: 61 mg (50%)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>):  $\delta$ [ppm] = 1,22 (s, breit, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,25 (breit, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,89 (t, 1H, CH); 6,95-7,40 (m, 5H, Ph-H); 9,95 (breit), 10,24 (s), 10,42 (breit) (2H, 2NH)

*(1S,2S)-1-Chlor-2-(2-methyl-5a,6,7,8,9,9a-hexahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-propen-1-sulfonsäurephenylamid (8e)* unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4a** und (1S,2S)-1,2-Diaminocyclohexan

Ausbeute: 70 mg (55%); Fp: 211-5°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS,  $\text{D}_2\text{SO}_4$ ):  $\delta$ [ppm] = 1,10-1,58 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1,60-1,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,80, 1,89 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,06, 2,13 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,17-2,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,90-3,30 (m, 2H, 2CH); 6,82, 6,99 (2t, 1H, CH); 7,10 (m, 3H, Ph-H); 7,30 (m, 2H, Ph-H); 9,45-10,60 (m, 2H, 2NH)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS,  $\text{D}_2\text{SO}_4$ ):  $\delta$ [ppm] = 21,1, 21,7 (aufgespalten); 22,4, 22,5 (aufgespalten); 23,1, 23,3 (aufgespalten); 26,1, 26,3 (aufgespalten); 29,7, 30,1 (aufgespalten); 31,1, 31,9 (aufgespalten); 58,7, 59,4 (aufgespalten); 60,4, 61,5 (aufgespalten); 99,2, 99,8 (aufgespalten); 121,3; 125,4; 129,8; 131,1 (aufgespalten); 136,9 (aufgespalten); 145,6, 146,5 (aufgespalten); 150,4, 152,9 (aufgespalten); 166,6, 169,0 (aufgespalten)

IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3448m; 3231s; 3070s; 2939m; 1635s; 1491s; 1431m; 1407s; 1359w; 1284s; 1263s; 1230s; 1116s; 980m; 753s; 597s; 555m

MS [ESI, MeCN/MeOH (0,1% TFA)]:  $m/z$  = 394,3 (MH<sup>+</sup>, 100%)

Elementaranalyse: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (393,13 g/mol)

berechnet: C% 57,93 H% 6,14 N% 10,67 S% 8,14

gefunden: C% 57,98 H% 6,09 N% 10,14 S% 8,14

UV (c = 0,023 g/100 ml in 1N HCl)  $\lambda_{\text{max}}$ : 346 nm

*(1R,2R)-1-Chlor-2-(2-methyl-5a,6,7,8,9,9a-hexahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-propen-1-sulfonsäurephenylamid (8f)* unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4a** und (1R,2R)-1,2-Diaminocyclohexan

Ausbeute: 60 mg (47%); Fp: 211-5°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS,  $\text{D}_2\text{SO}_4$ ):  $\delta$ [ppm] = 1,10-1,58 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1,60-1,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,82, 1,90 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,07, 2,15 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,17-2,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,90-3,30 (m, 2H, 2CH); 6,84, 7,03 (2t, 1H, CH); 7,09-7,36 (m, 5H, Ph-H); 9,45-10,60 (m, 2H, 2NH)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ /TMS,  $\text{D}_2\text{SO}_4$ ):  $\delta$ [ppm] = 21,1, 21,7 (aufgespalten); 22,4, 22,5 (aufgespalten); 23,1, 23,3 (aufgespalten); 26,1, 26,3 (aufgespalten); 29,7, 30,1 (aufgespalten); 31,1, 31,9 (aufgespalten); 58,7, 59,4 (aufgespalten); 60,4, 61,5 (aufgespalten); 99,1, 99,8 (aufgespalten); 121,3; 125,4; 129,8; 131,1 (aufgespalten); 136,9 (aufgespalten); 145,6, 146,5 (aufgespalten); 150,3, 152,8 (aufgespalten); 166,6, 169,0 (aufgespalten)

IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3432m; 3231s; 3071s; 2941m; 1635s; 1491s; 1408s; 1359w; 1300m; 1284s; 1263s; 1230s; 1116s; 980m; 753s; 598s; 556m

MS (EI, 70eV):  $m/z$  = 393 (M<sup>+</sup>, 44%); 357 (M<sup>+</sup>-HCl, 14%); 237 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NHPh, 49%); 201 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NHPh-HCl, 33%); 93 (PhNH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100%)

Elementaranalyse: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (393,13 g/mol)

berechnet: C% 57,93 H% 6,14 N% 10,67 S% 8,14

gefunden: C% 57,89 H% 6,34 N% 10,29 S% 8,16

UV (c = 0,023 g/100 ml in 1N HCl)  $\lambda_{\max}$ : 346 nm

*1-Chlor-2-(7-methyl-2,3-dihydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-propen-1-sulfonsäure-(4-chlor-phenyl)-amid (8g)* unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4b** und Ethylen-1,2-diamin  
Ausbeute: 72 mg (60%); Fp: 226-8°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>):  $\delta$ [ppm] = 1,94, 2,17 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 3,61 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 7,17 (d, 2H, J = 9,0Hz, Ph-H); 7,18 (s, 1H, CH); 7,42 (d, 2H, J = 9,0Hz, Ph-H); 9,90 (breit), 10,38 (breit), 10,76 (s), (2H, 2NH)

IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3424m; 3249s; 3077m; 2929m; 1641s; 1585m; 1521s; 1484s; 1429m; 1369m; 1323s; 1294s; 1248s; 1127s; 990m

MS (EI, 70eV): m/z = 373 (M<sup>+</sup>, 3%); 337 (M<sup>+</sup>-HCl, 4%); 301 (M<sup>+</sup>-2HCl, 5%); 183 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NHPhCl, 7%); 127 (CIPhNH<sub>2</sub>, 100%); 92 (PhNH, 26%); 64 (SO<sub>2</sub>, 76%)

Elementaranalyse: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (373,04 g/mol)

berechnet: C% 48,25 H% 4,59 N% 11,26 S% 8,57

gefunden: C% 48,05 H% 4,67 N% 10,14 S% 8,46

*1-Chlor-2-(7-methyl-2,3-dihydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-propen-1-sulfonsäure-p-tolylamid (8h)* unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4c** und Ethylen-1,2-diamin

Ausbeute: 91 mg (80%); Fp: 211-3°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>):  $\delta$ [ppm] = 1,86, 2,11, 2,23 (3s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 3,55 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 6,99 (1H, CH); 7,04 (d, 2H, J = 8,4Hz, Ph-H); 7,10 (d, 2H, J = 8,4 Hz, Ph-H); 9,90 (breit), 10,27 (s), 10,40 (breit) (2H, 2NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>):  $\delta$ [ppm] = 20,5; 21,3, 21,4 (aufgespalten); 26,2; 47,2, 47,3 (Aufgespalten); 48,8, 48,9 (aufgespalten); 99,5 ; 121,5; 129,8; 131,7; 134,1; 134,5; 145,7; 152,9 (Aufgespalten); 168,0 (aufgespalten)

IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3433s; 3247m; 3075w; 1639s; 1504s; 1324m; 1292s; 1245s; 1126s; 992m

MS (EI, 70eV): m/z = 353 (M<sup>+</sup>, 12%); 317 (M<sup>+</sup>-HCl, 25%); 183 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, 38%); 147 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-HCl, 24%); 106 (CH<sub>3</sub>PhNH, 100%); 64 (SO<sub>2</sub>, 39%)

Elementaranalyse: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (353,10 g/mol)

berechnet: C% 54,38 H% 5,71 N% 11,90 S% 9,05

gefunden: C% 54,70 H% 5,91 N% 11,09 S% 9,17

(1R,2R)-1-Chlor-2-(2-methyl-5a,6,7,8,9,9a-hexahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-propen-1-sulfonsäure-p-tolylamid (**8i**) unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4c** und (1R,2R)-1,2-diaminocyclohexan

Ausbeute: 66 mg (50%); Fp: 205-7°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>): δ[ppm] = 1,10-1,60 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1,60-1,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,83, 1,90 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,08, 2,15 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,90-3,30 (m, 2H, 2CH); 6,84 (t), 7,03 (1H, CH); 6,95-7,20 (m, 4H, Ph-H); 9,30-10,30 (m, 2H, 2NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>): δ[ppm] = 20,4; 21,0, 21,6 (aufgespalten); 22,2, 22,4 (aufgespalten); 22,9, 23,2 (aufgespalten); 25,8, 26,1 (aufgespalten); 29,6, 30,0 (aufgespalten); 30,9, 31,7 (aufgespalten); 58,6, 59,4 (aufgespalten); 60,3, 61,4 (aufgespalten); 99,1, 99,7 (aufgespalten); 121,7; 129,7; 131,3, 131,9 (aufgespalten); 133,9, 134,5 (aufgespalten); 144,6, 145,6 (aufgespalten); 150,1, 152,6 (aufgespalten); 166,4, 168,8 (aufgespalten)

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3432s; 3234s; 3073m; 2930m; 1637s; 1504ss; 1409m; 1283s; 1263m; 1234s; 1110s

MS (EI, 70eV): m/z = 407 (M<sup>+</sup>, 38%); 371 (M<sup>+</sup>-HCl, 11%); 307 (M<sup>+</sup>-HCl-SO<sub>2</sub>, 28%); 237 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NHPhCH<sub>3</sub>, 58%); 201 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NHPhCH<sub>3</sub>-HCl, 58%); 106 (CH<sub>3</sub>PhNH, 100%); 64 (SO<sub>2</sub>, 89%)

Elementaranalyse: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (407,14 g/mol)

berechnet: C% 58,95 H% 6,44 N% 10,32 S% 7,85

gefunden: C% 58,21 H% 6,51 N% 9,84 S% 7,94

1-Chlor-2-(7-methyl-2,3-dihydro-1H-1,4-diazepin-6-yl)-propen-1-sulfonsäure(4-methoxyphenyl)-amid (**8j**) unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4d** und Ethylen-1,2-diamin

Ausbeute: 102 mg (86%); Fp: 212-4°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>): δ[ppm] = 1,78, 2,11 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 3,55 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,80-7,10 (5H, 4Ph-H, 1CH); 9,73 (breit), 10,1 (d) (2H, 2NH)

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>): δ[ppm] = 26,3 (aufgespalten); 31,2; 52,3 (aufgespalten); 53,9 (aufgespalten); 60,6; 104,6; 119,7; 129,3; 134,1; 136,6; 150,7; 158,1 (aufgespalten); 162,4; 173,1

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3432s; 3250s; 3073m; 1638s; 1500s; 1367m; 1315m; 1241s; 1127s

MS (EI, 70eV): m/z = 369 (M<sup>+</sup>, 8%); 333 (M<sup>+</sup>-HCl, 11%); 183 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NHAnisol, 18%); 123 (CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, 93%); 108 (Anisol, 100%); 64 (SO<sub>2</sub>, 74%)

Elementaranalyse: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (369,09 g/mol)



berechnet: C% 52,02 H% 5,46 N% 11,38 S% 8,66

gefunden: C% 52,09 H% 5,63 N% 10,51 S% 8,44

## 6.4.2 2,3-Dihydro-1,4-diazepiniumsalze **8**

### 6.4.2.1 2,3-Dihydro-1,4-diazepiniumbromide **8** · HBr

Allgemeine Vorschrift:

In einem 20 ml Kolben werden 200 mg Diazepin **8** in 8 ml Methanol suspendiert. Zu dieser Suspension gibt man tropfenweise eine Lösung von 4 Tropfen 48%ige HBr in 5 ml Methanol bis pH = 5 ~ 6 und filtriert. Die klare Lösung wird bei 40°C eingengt. Der Rückstand wird mit 5 ml Aceton versetzt. Das unlösliche Diazepinium Bromid wird abgesaugt und getrocknet.

### 6.4.2.2 Komplex von 2,3-Dihydro-1,4-diazepin **8** mit Silbernitrat

Allgemeine Vorschrift:

In einem 20 ml Kolben werden 50 mg Diazepin **8** in 3 ml Acetonitril suspendiert. Dazu wird eine Lösung von AgNO<sub>3</sub> in Acetonitril tropfenweise gegeben bis die Suspension ganz klar wird. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft.

## 6.4.3 1,2-Thiazin-4-yl-methylketone **13a,b**

Allgemeine Vorschrift

Eine ethanolische Suspension des Carbaldehyds **4** (1,0 mmol) wird mit o-Phenylendiamin (1,5 mmol) versetzt. Man spült mit Argon und versetzt mit 2N HCl bis zum pH-Wert 2 ~ 3. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird diese Reaktionsgemisch eingengt, anschließend mit H<sub>2</sub>O und 2N HCl bis pH = 2 ~ 3 versetzt. Das Gemisch wird wie folgt aufgearbeitet:

### *6-Chlor-5-methyl-1,1-dioxo-2-phenyl-1,2-thiazin-4-yl-methylketon (13a)*

Variante 1: unter Verwendung von Carbaldehyd **4a**

Nach 24-stündiger Reaktion von Carbaldehyd **4a** und o-Phenylendiamin wird das Reaktionsgemisch eingengt und anschließend mit H<sub>2</sub>O und 2N HCl bis zum pH = 2 ~ 3 versetzt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und säulenchromatographisch über Kieselgel 60 mit Cyclohexan : Essigester = 1 : 1 als Laufmittel getrennt.

Variante 2: unter Verwendung von **14a** (s. Darstellung von **14a**)



Eine ethanolische Suspension von **14a** (6 ml Ethanol, 51 mg **14a**) wird mit 2N HCl bis pH = 2 angesäuert. Nach 2-tägigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt, der Rückstand mit H<sub>2</sub>O versetzt und der Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: Variante 1: 39 mg (13%); Variante 2: 42 mg (95%); Fp: 140-2°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,37, 2,42 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 7,35-7,70 (m, 6H, 5Ph-H, 1CH)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 18,8; 27,4; 119,7; 120,5; 127,3; 129,9; 130,0; 136,3; 140,1; 140,4; 193,7

Elementaranalyse: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>S (297,76 g/mol)

berechnet: C% 52,44 H% 4,06 N% 4,70 S% 10,77

gefunden: C% 53,15 H% 4,49 N% 4,51 S% 9,82

*5-Methyl-6-methylthio-1,1-dioxo-2-phenyl-1,2-thiazin-4-yl-methylketon* (**13b**) unter Verwendung von Carbaldehyd **4b**

Nach 24-stündiger Reaktion von Carbaldehyd **4b** mit o-Phenylendiamin wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt und anschließend mit H<sub>2</sub>O und 2N HCl bis zum pH = 2 ~ 3 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel 60 mit Cyclohexan : Essigester = 1 : 1 als Laufmittel getrennt.

Ausbeute: 210 mg (68%); hell gelbes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,36, 2,44, 2,60 (3s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 7,35-7,55 (m, 5H, Ph-H); 7,57 (s, 1H, CH)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 20,0; 20,1; 27,7; 119,4; 124,8; 127,2; 129,7; 129,8; 136,8; 142,1; 149,6; 194,3

#### 6.4.4 Darstellung von **14a** unter Verwendung von Carbaldehyd **4a** und Ethylamin

Eine ethanolische Suspension des 6-Chlor-1,2-thiazin-4-carbaldehyds **4a** (99 mg, 0,332 mmol, 10 ml Ethanol) wird mit Ethylaminhydrochlorid (32 mg, 0,393 mmol) und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 mg, 0,59 mmol, 1 ml H<sub>2</sub>O) versetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel eingengt. Der Rückstand wird dreimal mit Ether versetzt, dekantiert und dann mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden kurz mit 1N HCl gewaschen, um überschüssiges Ethylamin zu beseitigen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit wenig Ether versetzt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und aus Toluol umkristallisiert.

*3-Acetyl-1-chlor-4-ethylamino-2-methyl-buta-1,3-dien-1-sulfonsäurephenylamid (14a)*

Ausbeute: 50 mg (44%); Fp: 147-151°C (Toluol)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 1,25 (t, 3H, J = 7,3Hz, CH<sub>3</sub>); 1,64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,10-7,35 (m, 6H, 5Ph-H, NH); 8,40 (s, 1H, CH); 11,50 (breit, 1H, NH)<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 11,8; 16,4; 27,3; 38,2; 106,7; 121,1; 125,3; 128,4; 129,3; 136,1; 146,3; 163,3; 182,8MS (ESI): m/z = 343,2 (MH<sup>+</sup>, 100%)Elementaranalyse: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (342,08 g/mol)

berechnet: C% 52,55 H% 5,59 N% 8,17 S% 9,35

gefunden: C% 52,61 H% 5,54 N% 7,72 S% 9,20

**6.4.5 Darstellung der Oxime 15a-d aus 1,2-Thiazin-4-carbaldehyden 4a-d mit Hydroxylamin**

Allgemeine Vorschrift

Eine Suspension des Carbaldehyds **4** (0,323 mmol) in Ethanol (10 ml) wird mit einer Lösung von NH<sub>2</sub>OH·HCl (0,808 mmol) in Wasser (5 ml) versetzt. Nach 4-stündigem Rühren bei 60°C (oder 2 Tage bei Raumtemperatur) wird das Lösungsmittel auf 2/3 seines Volumens eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit NaHCO<sub>3</sub> entsäuert. Das ausgefallene Produkt ist ein Feststoff, eine Paste oder ein Öl. Der Feststoff wird abgesaugt. Paste oder Öl schüttelt man mit Et<sub>2</sub>O mehrmals aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Filtrat wird eingengt. Der Rückstand kommt bei Weiterreaktionen zum Einsatz.

*6-Chlor-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-2-phenyl-1,2-thiazin-4-carbaldehydoxim (15a)* unter Verwendung von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyd **4a**

Ausbeute: 92 mg (91%); Fp: 115-8°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 1,99, 2,24 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 7,40-7,42 (m, 5H, Ph-H); 8,05 (s, 1H, N=C-H)<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 18,7; 18,8; 114,2; 119,9; 127,2; 128,7; 129,5; 134,6; 139,0; 141,6; 146,3*3,5-Dimethyl-6-methylthio-1,1-dioxo-2-phenyl-1,2-thiazin-4-carbaldehydoxim (15b)* unter Verwendung von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyd **4f**

Ausbeute: 105 mg (~ 100%); Öl

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,42 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 7,12-7,53 (m, 5H, Ph-H); 8,07 (s, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 19,4; 19,7; 20,2; 113,2; 124,2; 129,1; 129,4; 129,5; 134,9; 143,8; 147,2; 147,4

*6-Chlor-2-(4-chlorphenyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-4-carbaldehydoxim (15c)* unter Verwendung von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyd **4b**

Ausbeute: 112 mg (~ 100%); Paste

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,01, 2,26 (2s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 7,18 (d, 2H,  $J = 8,6\text{Hz}$ , Ph-H); 7,39 (d, 2H,  $J = 8,6\text{Hz}$ , Ph-H); 7,90 (breit, 1H, OH); 8,04 (s, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 18,9; 114,8; 120,5; 129,9; 130,0; 133,2; 135,7; 139,2; 141,2; 146,5

*6-Chlor-2-(4-methoxyphenyl)-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-1,2-thiazin-4-carbaldehydoxim (15d)* unter Verwendung von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyd **4d**

Ausbeute: 88 mg (80%); Paste

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,01, 2,26 (2s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 3,81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,93 (d, 2H,  $J = 8,8\text{Hz}$ , Ph-H); 7,17 (d, 2H,  $J = 8,9\text{Hz}$ , Ph-H); 8,06 (s, 1H, CH)

#### 6.4.6 Darstellung von Isoxazolen 16a-d aus den Oximen 15a-d

Allgemeine Vorschrift

0,3 mmol Oxim **15** werden in 9 ml Eisessig gelöst, 0,9 mmol NaAc zugefügt und 4 ~ 6 Stunden bei  $85^\circ\text{C}$  gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit  $\text{NaHCO}_3$  entsäuert. Das Rohprodukt fällt als Feststoff, Paste bzw. Öl an. Der Feststoff wird abgesaugt, pastöse bzw. ölige Rohprodukte werden durch mehrmaliges Ausschütteln mit Ether abgetrennt. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (wasserfrei), filtriert und engt ein. Der Rückstand wird wie folgt aufgearbeitet.

*4-[2-Chlor-1-methyl-2-(N-phenylsulfamoyl)vinyl]-5-methylisoxazol (16a)* aus **15a**

Der Rückstand wird aus einem Gemisch von Cyclohexan und Essigester (20 : 3) umkristallisiert.

Ausbeute: 73 mg (78%, farblos Quader); Fp:  $126-7^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,11, 2,16 (2s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ); 6,99 (breit, 1H, NH); 7,04-7,38 (m, 5H, Ph-H); 7,64 (s, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 11,3 ( $\text{CH}_3$ ); 25,2 ( $\text{CH}_3$ ); 113,3 (Cl-C-S); 122,4, 126,4, 129,5 (5Ph-CH); 135,9 (Ph-C); 129,1, 137,4 (C = C(S)-Cl); 149,3 (C = N); 165,4 (C-O)

Elementaranalyse:  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$  (312,77 g/mol)

berechnet: C% 49,92 H% 4,19 N% 8,96 S% 10,25

gefunden: C% 49,44 H% 4,29 N% 8,94 S% 10,47

*5-Methyl-4-[1-methyl-2-methylthio-2-(N-phenylsulfamoyl)vinyl]-isoxazol (16b)* aus **15b**

Der ölige Rückstand wird über Kieselgel 60 mit Cyclohexan : Essigester = 2 : 1 als Laufmittel säulenchromatographisch getrennt.

Ausbeute: 97 mg (~ 100%); gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,14, 2,29, 2,46 (3s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ ); 6,97 (s, 1H, NH); 7,02-7,30 (m, 5H, Ph-H); 7,69 (s, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 11,4, 19,9, 26,5 (3 $\text{CH}_3$ ); 114,6 (S-C-S); 121,7, 125,6, 129,4 (5Ph-CH); 135,9 (Ph-C); 136,2; 148,3; 149,3 (C = N); 164,9 (C-O)

*4-[2-Chlor-1-methyl-2-(N-p-chlorphenylsulfamoyl)vinyl]-5-methylisoxazol (16c)* aus **15c**

Das nach Neutralisation mit  $\text{NaHCO}_3$  ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 85 mg (82%); Fp: 135-141°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,14, 2,22 (2s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ); 7,07 (d, 2H, J = 8,3Hz, Ph-H); 7,29 (d, 2H, J = 8,3Hz, Ph-H); 7,78 (s, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 11,4; 25,2; 113,3; 123,4; 129,0; 129,6; 129,7; 131,8; 133,9; 137,7; 149,3; 165,6

IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3432s; 3128m; 2927m; 1635m; 1597m; 1493s; 1477m; 1353m; 1235m; 1164s; 935m

MS (EI, 70eV): m/z = 346 ( $\text{M}^+$ , 100%); 267 (31%); 247 (35%); 126 ( $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{NH}^+$ , 66%)

Elementaranalyse:  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (345,99 g/mol)

berechnet: C% 45,09 H% 3,50 N% 8,09 S% 9,24

gefunden: C% 45,08 H% 3,55 N% 8,14 S% 9,02

*4-[2-Chlor-1-methyl-2-(N-p-methoxyphenylsulfamoyl)vinyl]-5-methylisoxazol (16d)* aus **15d**

Das nach Neutralisation mit  $\text{NaHCO}_3$  ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 93 mg (91%); Fp: 150-6°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,12, 2,14 (2s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 3,78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,85 (d, 2H,  $J = 7,8\text{Hz}$ , Ph-H); 6,89 (s, 1H, NH); 7,07 (d, 2H,  $J = 7,8\text{Hz}$ , Ph-H); 7,51 (s, 1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 11,2; 25,2; 55,5; 113,3; 114,6; 125,9; 127,5; 128,9; 137,3; 149,4; 158,5; 165,2

IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3433m; 3120m; 3014w; 2915w; 2844w; 1609m; 1510s; 1353s; 1255m; 1237m; 1168s; 1107; 1025m

MS (EI, 70eV):  $m/z$  = 342 ( $\text{M}^+$ , 14%); 122 ( $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}^+$ , 100%)

Elementaranalyse:  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$  (342,04 g/mol)

berechnet: C% 49,12 H% 4,42 N% 8,19 S% 9,35

gefunden: C% 49,73 H% 4,63 N% 7,63 S% 9,18

#### 6.4.7 Darstellung der 1,2-Thiazin-4-carbonitrile 19a,b aus den Oximen 15a,b

Allgemeine Vorschrift

416 mg Oxim **15** werden in einem 50 ml Rundhalskolben in 24 ml Acetanhydrid bei 135°C 45 Min. erhitzt. Danach wird am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mit 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 2,0 g Kieselgel 60 versetzt, filtriert und das Kieselgel mit 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nachgewaschen. Das Filtrat wird eingengt, der Rückstand mit 3 ml Methanol versetzt und der Niederschlag (Nitril) abgesaugt. Man kristallisiert mit Methanol/Wasser um.

##### 6-Chlor-3,5-dimethyl-1,1-dioxo-2-phenyl-1,2-thiazin-4-carbonitril (**19a**) aus **15a**

Ausbeute: 274 mg (70%); Fp: 116-8°C (Methanol : Wasser = 3 : 1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,30-7,33 (2d, 2H,  $J = 2,4\text{Hz}$ , Ph-H); 7,50-7,53 (m, 3H, Ph-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 19,0; 21,0; 93,8; 115,7; 118,0; 129,3; 130,1; 130,9; 133,1; 137,9; 153,2

MS (EI, 70eV):  $m/z$  = 294 ( $\text{M}^+$ , 79%); 230 ( $\text{M}^+-\text{SO}_2$ , 83%); 195 ( $\text{M}^+-\text{SO}_2-\text{Cl}$ , 100%); 118 ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCCH}_3^+$ , 35%); 77 ( $\text{C}_6\text{H}_5^+$ , 83%)

Elementaranalyse:  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$  (294,02 g/mol)

berechnet: C% 52,97 H% 3,76 N% 9,50 S% 10,88

gefunden: C% 53,03 H% 3,91 N% 9,21 S% 11,09

*3,5-Dimethyl-6-methylthio-1,1-dioxo-2-phenyl-1,2-thiazin-4-carbonitril (19b)* aus **15b**

Ausbeute: 216 mg (55%); Fp: 146-8°C (Methanol)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,21, 2,45, 2,56 (3s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 7,30-7,54 (m, 5H, Ph-H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 20,0, 20,5, 21,3 (3CH<sub>3</sub>); 93,4 (C≡N); 116,4 (S-C-S); 122,5 (1C);

129,4, 130,0, 130,6 (5Ph-CH); 133,5 (Ph-C); 146,4 (1C); 154,9 (C-N-Ph)

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 2219 (s, C≡N); 1577 (s, C=C); 1336, 1168 (s, -SO<sub>2</sub>-); 696 (s, S-N)

Elementaranalyse: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (306,05 g/mol)

berechnet: C% 54,88 H% 4,61 N% 9,14 S% 20,93

gefunden: C% 54,65 H% 4,73 N% 9,11 S% 21,17

#### 6.4.8 Ringspaltung des 6-Methylthio-1,2-thiazin-4-carbonitrils **19b** mit Hydrazin zu **22** und **23**

Eine ethanolische Suspension von 6-Methylthio-1,2-thiazin-4-carbonitril **19b** (0,3 mmol) wird mit Hydrazinhydrat (0,9 mmol) versetzt. Nach 4-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit CHCl<sub>3</sub> mehrmals ausgeschüttelt. Die organische Phase wird zur Trockene eingeengt und der Rückstand über Kieselgel 60 säulenchromatographisch getrennt.

*C-Methylthio-N-phenyl-methansulfonamid (23)* (1. Fraktion, abgetrennt mit Cyclohexan : Essigester = 2 : 1 als Laufmittel)

Ausbeute: 64 mg (98%); Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,10 - 7,41 (m, 6H, 5Ph-H, 1NH)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 16,8 (CH<sub>3</sub>); 52,7 (CH<sub>2</sub>); 121,7, 125,7, 129,6 (5Ph-CH); 136,3 (Ph-C)

*3,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-carbonitril (22)*<sup>[43]</sup> (2. Fraktion, abgetrennt mit Essigester : Methanol = 1 : 1 als Laufmittel)

Ausbeute: 30 mg (83%, farblose Nadeln); Fp: 100-1°C ( 107-8°C<sup>[43]</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,38 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 9,11 (breit, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 11,4 (2CH<sub>3</sub>); 91,2 (C≡N); 114,2 (C1); 149,3 (C2, C5)

#### 6.4.9 Oxidation von **23** mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zum Sulfoxid **24**

Eine Lösung von MeSCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NHPh (**23**) (0,41 mmol) in Aceton/Eisessig (2,5 ml / 1 ml) wird mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 90 µl) versetzt. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird diese Lösung eingeeengt, dann mit Ether versetzt und der weiße Feststoff abgesaugt.

##### *C-Methansulfinyl-N-phenyl-methansulfonamid (24)*

Ausbeute: 58 mg (61%); Fp: 168-9°C

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 2,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,42 (d, 1H, J = 13,9Hz, CH<sub>2</sub>); 4,57 (d, 1H, J = 13,9Hz, CH<sub>2</sub>); 7,15-7,40 (m, 5H, Ph-H); 8,70 (s, 1H, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 39,8 (CH<sub>3</sub>); 69,0 (CH<sub>2</sub>); 122,9, 126,1, 130,1 (5Ph-CH); 138,1 (Ph-C)

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 1350, 1163 (C-SO<sub>2</sub>-N); 1030 (C-SO-C)

MS (EI, 70eV): m/z = 233 (M<sup>+</sup>, 48%); 106 (67%); 93 (PhNH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100%)

Elementaranalyse: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (233,02 g/mol)

berechnet: C% 41,19 H% 4,75 N% 6,00 S% 27,48

gefunden: C% 40,90 H% 4,84 N% 6,03 S% 27,62

#### 6.4.10 Ringtransformation von 1,2-Thiazin-6-carbaldehyd **5a** mit Ammoniak zu **25**

Zur Lösung des Thiazin-6-carbaldehyds **5a** (200 mg, 0,61 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (8 ml) wird konz. NH<sub>3</sub> (0,5 ml) gegeben. Die Farbe der Lösung wird schnell dunkel. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ether mehrmals dekantiert und der zurückbleibende Niederschlag getrocknet.

##### *5-Chlor-4,6-dimethylpyridin-3-sulfonsäure(4-methoxyphenyl)amid (25)*

Ausbeute: 134 mg (67%, Erdfarbe); Fp: 187-190°C (Toluen)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,61, 2,68 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,77 (d, 2H, J = 9,0Hz, Ph-H); 6,84 (s, 1H, NH); 6,96 (d, 2H, J = 9,0Hz, Ph-H); 8,76 (s, 1H, Py-H)

MS (EI, 70eV): m/z = 326 (M<sup>+</sup>, 16%); 122 (CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sup>+</sup>, 100%)

Elementaranalyse: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (326,05 g/mol)

berechnet: C% 51,45 H% 4,63 N% 8,57 S% 9,81

gefunden: C% 51,32 H% 4,79 N% 8,16 S% 9,76

#### 6.4.11 Formylierung des Pyridinderivates **25** zu **27**



Zur Lösung des Pyridins **25** (100 mg, 0,3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) wird bei 0 ~ 5°C TiCl<sub>4</sub> (0,2 ml) und DCME (0,1 ml) gegeben. Nach 30 Min. Rühren bei 0 ~ 5°C wird Wasser zugegeben. Man rührt für weitere 4 Stunden und extrahiert zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die organischen Phasen werden bis zur Trockene eingeeengt. Der dunkle Rückstand wird über Kieselgel 60 mit Cyclohexan : Essigester = 1 : 1 als Laufmittelgemisch säulenchromatographisch getrennt.

#### *5-Chlor-4,6-dimethylpyridin-3-sulfonsäure(3-formyl-4-methoxyphenyl)amid (27)*

Ausbeute 73 mg (68%, farblose Platten); Fp: 187-8°C (Toluol)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,65 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,92 (d, 1H, J = 9,0Hz, Ph-H); 7,377/7,386 (d, 1H, J = 2,7Hz, Ph-H); 7,45-7,60 (m, 2H, Ph-H, NH); 8,74 (s, 1H, Py-H); 10,3 (s, 1H, CHO)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): δ[ppm] = 2,65, 2,66 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,90-7,50 (m, 3H, Ph-H); 7,57 (s, 1H, N-H); 8,76 (s, 1H, Py-H); 10,3 (s, 1H, CHO)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 17,3; 23,9; 56,0; 113,1; 122,5; 125,0; 128,7; 130,8; 133,3; 133,8; 144,8; 146,4; 160,1; 161,1; 189,0

MS (EI, 70eV): m/z = 354 (M<sup>+</sup>, 50%); 150 (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100%); 135 (C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 13%)

Elementaranalyse: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (354,04 g/mol)

berechnet: C% 50,78 H% 4,26 N% 7,90 S% 9,04

gefunden: C% 51,13 H% 4,48 N% 7,62 S% 9,04

## 6.5 Ringschlußreaktionen

### 6.5.1 Darstellung der Thieno[3,4-c][1,2]thiazine 30a-c durch Ringschlussreaktionen von Thiazin-4-carbaldehyden 4b-d mit Schwefel

Allgemeine Vorschrift:

In einem 50 ml Kolben wird Thiazin-4-carbaldehyd **4** (1,86 mmol) in DMF (6 ml) gelöst, dann mit Schwefel (63 mg, 1,97 mmol) und Triethylamin (0,3 ml, 1,94 mmol) versetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit 6N HCl versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Man kann die Produkte auch mit Cyclohexan : Essigester = 2 : 1 als Laufmittel säulenchromatographisch an Kieselgel 60 reinigen.

*3-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-1H-thieno[3,4-c][1,2]thiazin (30a)* unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4b**



Ausbeute: 269 mg (42%); Fp: 145-6°C (Eisessig)

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 2,51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,94 (d, 1H, J = 3,2Hz, S-C-H); 7,39 (d, 2H, J = 8,7Hz, Ph-H); 7,5326/7,5614 (d, 2H, J = 8,6Hz, Ph-H); 8,07 (d, 1H, J = 3,2Hz, S-C-H)

<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 17,2; 113,2; 123,9; 126,3; 128,9; 130,6; 130,7; 135,0; 136,7; 137,6; 138,3

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3101m; 1633w; 1487m; 1360s; 1165s; 1092w; 803m; 601m

Elementaranalyse: C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (344,95 g/mol)

berechnet: C% 45,22 H% 2,63 N% 4,06 S% 18,54

gefunden: C% 45,06 H% 2,99 N% 3,75 S% 18,40

*3-Chlor-4-methyl-1-(4-methylphenyl)-2,2-dioxo-1H-thieno[3,4-c][1,2]thiazin* (**30b**) unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4c**

Ausbeute: 465 mg (77%); Fp: 124-7°C (Eisessig)

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 2,38, 2,50 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 6,73 (d, 1H, S-C-H); 7,26 (d, 2H, J = 8,2Hz, Ph-H); 7,3111/7,3379 (d, 2H, J = 8,0Hz, Ph-H); 8,02 (d, 1H, S-C-H)

<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 17,2; 21,1; 111,8; 124,2; 126,1; 128,7; 129,2; 131,2; 135,9; 136,4; 139,1; 140,1

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3104m; 2919w; 1593m; 1537m; 1505s; 1455s; 1332s; 1239m; 1182s; 1173s; 1155s; 884m; 807s; 706m; 614m; 592s; 552s

MS (EI, 70eV): m/z = 325 (M<sup>+</sup>, 100%); 260 (M<sup>+</sup>-HSO<sub>2</sub>, 55%); 226 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-Cl, 36%)

Elementaranalyse: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (325,00 g/mol)

berechnet: C% 51,69 H% 3,73 N% 4,31 S% 19,68

gefunden: C% 51,91 H% 4,00 N% 4,10 S% 20,01

*3-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-1H-thieno[3,4-c][1,2]thiazin* (**30c**) unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4d**

Ausbeute: 419 mg (66%); Fp: 151-3°C (Eisessig)

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,68 (d, 1H, J = 3,0Hz, S-C-H); 7,07 (d, 2H, J = 8,7Hz, Ph-H); 7,34 (d, 2H, J = 8,6Hz, Ph-H); 8,01 (d, 1H, J = 3,0Hz, S-C-H)

<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 17,2; 55,9; 111,0; 115,8; 124,2; 126,2; 128,4; 130,4; 131,0; 136,3; 139,5; 161,2

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3100m; 2900w; 2870w; 2800w; 1590m; 1500s; 1450m; 1330s; 1230s; 1180s; 1050m

MS (EI, 70eV):  $m/z = 341$  ( $M^+$ , 100%); 277 ( $M^+ - SO_2$ , 64%); 262 ( $M^+ - SO_2 - CH_3$ , 25%); 242 ( $M^+ - SO_2 - Cl$ , 31%); 234 (10%); 199 (10%)

Elementaranalyse:  $C_{14}H_{12}ClNO_3S_2$  (340,99 g/mol)

berechnet: C% 49,27 H% 3,55 N% 4,11 S% 18,75

gefunden: C% 49,39 H% 3,77 N% 3,95 S% 19,01

### 6.5.2 Darstellung des Thieno[3,4-*e*][1,2]thiazins **36** durch Ringschlussreaktionen von Thiazin-6-carbaldehyd **5a** mit Schwefel

Zu einer Suspension von Thiazin-6-carbaldehyd **5a** (744 mg, 2,26 mmol) und Schwefel (84 mg, 2,62 mmol) in DMF (8,5 ml) wird Triethylamin (0,37 ml, 2,39 mmol) gegeben. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit 6N HCl versetzt und im Ultraschallbad behandelt. Man saugt ab, trocknet und trennt das Rohprodukt mit Cyclohexan : Essigester = 2 : 1 als Laufmittel säulenchromatographisch an Kieselgel 60.

*4-Chlor-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,1-dioxo-2H-thieno[3,4-*e*][1,2]thiazin* (**36**) unter Verwendung von Thiazin-6-carbaldehyd **5a**

Ausbeute: 242 mg (31%); Fp: 177-180°C (Eisessig)

$^1H$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,05 (s, 3H,  $CH_3$ ); 3,81 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 6,96 (d, 2H,  $J = 8,8$ Hz, Ph-H); 7,07 (d, 2H,  $J = 8,9$ Hz, Ph-H); 7,88 (d, 1H,  $J = 2,9$ Hz, S-C-H); 8,24 (d, 1H,  $J = 2,9$ Hz, S-C-H)

$^{13}C$ -NMR (Aceton- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 18,3; 55,8; 112,2; 115,3; 116,3; 124,5; 126,6; 130,1; 134,5; 134,8; 136,5; 160,8

IR (KBr):  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3118m; 3105w; 2935w; 2842w; 1610m; 1506s; 1330s; 1300m; 1248s; 1227m; 1167s; 1026m; 816s

MS (EI, 70eV):  $m/z = 341$  ( $M^+$ , 100%); 277 ( $M^+ - SO_2$ , 17%); 262 ( $M^+ - SO_2 - CH_3$ , 11%); 242 ( $M^+ - SO_2 - Cl$ , 26%); 148 ( $CH_3C^+ = N - C_6H_4OCH_3$ , 44%)

Elementaranalyse:  $C_{14}H_{12}ClNO_3S_2$  (340,99 g/mol)

berechnet: C% 49,27 H% 3,55 N% 4,11 S% 18,75

gefunden: C% 49,25 H% 3,74 N% 4,57 S% 18,61

### 6.5.3 Umsetzung des 1,2-Thiazinyl-methyldiketons **7** in Anwesenheit von Schwefel zum 1H-Pyrrol-3-carbaldehyd **39**

In einem 10ml-Kolben werden 1,2-Thiazinyl-methyldiketon **7** (100 mg, 0,26 mmol), Schwefel (9 mg, 0,28 mmol), DMF (0,8 ml) und Triethylamin (0,1 ml) gegeben. Nach 2-

stündigem Rühren bei Raumtemperatur erhitzt man dieses Gemisch 6 Stunden im Ölbad auf 80°C. Danach gibt man 2N HCl (6 ml) zu und rührt bei Raumtemperatur noch 1 Stunde. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit Cyclohexan : Essigester = 1 : 1 als Laufmittel säulenchromatographisch getrennt.

*2-Acetyl-4-chlor-1-(4-methoxyphenyl)-5-(2-oxopropyl)-1H-pyrrol-3-carbaldehyd (39)*

Ausbeute: 16 mg (18%)

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ[ppm] = 1,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7,03 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ar-H); 7,16 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ar-H); 10,07 (s, 1H, CHO)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)\*: δ[ppm] = 2,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,96 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ar-H); 7,10 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ar-H)

(\* Das Spektrum wurde nur zwischen 0 ~ 8 ppm für erwartetes Thienothiazin aufgenommen.)

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ[ppm] = 29,8; 30,9; 39,5; 56,4; 98,7; 113,4; 115,7; 123,4; 130,2; 131,9; 138,0; 161,7; 187,3; 192,0; 204,0

MS (ESI, M = 333,08 g/mol): m/z = 334 (MH<sup>+</sup>, 100%); 282 (M<sup>+</sup>-HCl-CH<sub>3</sub>, 78%)

**6.5.4 Bromierung des Thieno[3,4-c][1,2]thiazins 30c mit Brom zu 7-Brom-thieno[3,4-c][1,2]thiazin 40a**

Zu einer eisessigsäuren (1,25 ml) Suspensionen von Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c** (50 mg, 0,146 mmol) wird Br<sub>2</sub> / HAc (23,5 mg, 0,147 mmol Br<sub>2</sub>, bzw. 0,78 ml von 30 mg Br<sub>2</sub> / 1 ml HAc) innerhalb von 30 Min. tropfenweise gegeben. Zuerst wird das Reaktionsgemisch klar, dann schnell trüb. Nach 30 Min. Weiterrühren wird abgesaugt, anschließend mit Essigsäure und Wasser gewaschen und bei 85°C im Vakuum getrocknet.

*7-Brom-3-chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-1H-thieno[3,4-c][1,2]thiazin (40a)*

Ausbeute: 49 mg (80%); Fp: 191-4°C (Eisessig)

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,90 (d, 2H, Ph-H); 7,05 (d, 2H, Ph-H); 8,12 (s, 1H, S-C-H)

<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 17,1; 55,9; 106,8; 115,2; 125,4; 126,1; 129,4; 131,7; 132,8; 136,8; 137,4; 160,4

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3103w; 1637w; 1508s; 1368s; 1250s; 1169s; 1027m; 600m

MS (EI, 70eV): m/z = 421 (M<sup>+</sup>, 100%); 357 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>, 56%); 340 (M<sup>+</sup>-HBr, 17%); 322 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-Cl, 14%); 314 (M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 11%)

Elementaranalyse: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrClNO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (420.73 g/mol)

berechnet: C% 40,10 H% 2,65 N% 3,34 S% 15,26

gefunden: C% 39,82 H% 2,85 N% 3,16 S% 15,47

### 6.5.5 Thiocyanierung des Thieno[3,4-c][1,2]thiazins **30c** mit Kaliumthiocyanat und Brom zu 7-Thiocyanato-thieno[3,4-c][1,2]thiazin **40b**

Zu einer Suspensionen von Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c** (50 mg, 0,146 mmol) und KSCN (30 mg, 0,31 mmol) in Eisessig (1,25 ml) wird Br<sub>2</sub> / HAc (23,5 mg, 0,147 mmol Br<sub>2</sub>, bzw. 0,78 ml von 30 mg Br<sub>2</sub> / 1 ml HAc) innerhalb von 30 Min. tropfenweise gegeben. Nach 2 Tage Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch trüb (gelber Niederschlag). Man saugt ab und wäscht mit HAc, dann mit Wasser. Der Niederschlag wird mit Aceton aufgenommen, filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird aus Eisessig umkristallisiert.

#### *3-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-7-thiocyanato-2,2-dioxo-1H-thieno[3,4-c][1,2]thiazin (40b)*

Ausbeute: 32 mg (55%); Fp: 186-9°C (Eisessig)

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 2,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,98 (d, 2H, J = 9,0Hz, Ph-H); 7,19 (d, 2H, J = 9,0Hz, Ph-H); 8,44 (s, 1H, S-C-H)

<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 17,3; 55,9; 109,0; 110,5; 115,6; 125,2; 130,0; 131,6; 131,8; 132,2; 136,8; 143,4; 160,8

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3112s; 2998w; 2935w; 2840w; 2156m; 1602m; 1588m; 1525m; 1508s; 1446m; 1356s; 1303m; 1253s; 1182s; 1169s; 1031s; 830m; 602s; 572s

MS (EI, 70eV): m/z = 398 (M<sup>+</sup>, 100%); 334 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>, 21%); 319 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 13%); 307 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-HCN, 10%); 299 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-Cl, 21%)

Elementaranalyse: C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub> (397,96 g/mol)

berechnet: C% 45,16 H% 2,78 N% 7,02 S% 24,12

gefunden: C% 45,12 H% 3,01 N% 6,67 S% 24,27

### 6.5.6 Formylierung des Thieno[3,4-c][1,2]thiazins **30c** mit Dichlordimethylether und Titantrichlorid zum Carbaldehyd **40c**

Zu einer Lösung von Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c** (100 mg, 0,293 mmol) werden in getrocknetem Methylenchlorid (2 ml) bei 0 ~ 5°C unter Rühren TiCl<sub>4</sub> (0,104 ml, 1,04 mmol) und DCME (0,052 ml, 0,586 mmol) gegeben. Nach 1-stündigem Rühren bei 0 ~ 5°C wird Eiswasser zugegeben und 1 Stunde weitergerührt. Das Gemisch wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

ausgeschüttelt und die organische Phase eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel 60 mit Cyclohexan : Essigester = 1 : 1 als Laufmittel säulenchromatographisch getrennt.

*3-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-1H-thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-carbaldehyd (40c)*

Ausbeute: 91 mg (84%); Fp: 192-3°C

<sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 2,56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7,03 (d, 2H, J = 9,0Hz, Ph-H); 7,30 (d, 2H, J = 9,0Hz, Ph-H); 8,54 (s, 1H, C5-H); 9,45 (s, 1H, CHO)

<sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 17,4; 55,9; 116,0; 124,4; 129,8; 130,9; 131,4; 134,0; 134,1; 136,9; 143,1; 161,1; 181,6

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3091w; 2968w; 2840w; 1670s; 1507m; 1372s; 1250m; 1178s; 1168s

MS (EI, 70eV): m/z = 369 (M<sup>+</sup>, 100%); 304 (M<sup>+</sup>-HSO<sub>2</sub>, 10%); 262 (M<sup>+</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 9%); 197 (M<sup>+</sup>-HSO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 25%); 162 (9%); 108 (10%)

Elementaranalyse: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (368,99 g/mol)

berechnet: C% 48,78 H% 3,28 N% 3,79 S% 17,34

gefunden: C% 48,85 H% 3,62 N% 3,60 S% 17,29

### 6.5.7 Acetylierung des Thieno[3,4-c][1,2]thiazins 30c mit Essigsäureanhydrid und Zinntetrachlorid zu 40d

Zu einer Lösung von Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c** (50 mg, 0,147 mmol) in 1,2-Dichlorethan (3,4 ml) wird SnCl<sub>4</sub> (90 µl, 0,758 mmol) und Acetanhydrid (40 µl, 0,396 mmol) unter Rühren gegeben. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit wenig Kieselgel und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (wasserfrei) versetzt und nach 4 Stunden filtriert. Das Filtrat wird eingengt und der Rückstand aus Eisessig umkristallisiert.

*3-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-1H-thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-yl-methylketon (40d)*

Ausbeute: 15 mg (27%); Fp: 221-225°C (Eisessig)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,45 (s, 3H, O=C-CH<sub>3</sub>); 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,82 (d, 2H, J = 9,0Hz, Ph-H), 6,89 (d, 2H, J = 9,0Hz, Ph-H); 7,81 (s, 1H, C5-H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 17,4; 29,0; 55,5; 114,4; 124,5; 127,3; 128,8; 132,8; 132,9; 135,1; 136,7; 137,7; 159,1; 188,9

MS (EI, 70eV):  $m/z = 383$  ( $M^+$ , 100%);  $319$  ( $M^+ - SO_2$ , 24%);  $304$  ( $M^+ - SO_2 - CH_3$ , 58%);  $276$  (11%);  $261$  (16%)

Elementaranalyse:  $C_{16}H_{14}ClNO_4S_2$  (383,01 g/mol)

berechnet: C% 50,13 H% 3,68 N% 3,66 S% 16,70

gefunden: C% 50,09 H% 3,86 N% 3,79 S% 16,32

### 6.5.8 Darstellung des Thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-carbonitrils **42** aus **40c** über das Oxim **41**

Zu einer Suspension des Thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-carbaldehyds **40c** (55 mg, 0,149 mmol) in Ethanol (5 ml) und Wasser (2 ml) wird Hydroxylaminhydrochlorid (25 mg, 0,36 mmol) gegeben. Nach 48-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung am Rotationsverdampfer aufkonzentriert, mit etwas Wasser versetzt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Das getrocknete Produkt **41** kommt direkt zur Verwendung zur Darstellung des Thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-carbonitrils **42**.

*3-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-1H-thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-carbaldehydoxim (41)*

Ausbeute: 51 mg (89%); Gemisch von zwei Isomeren

$^1H$ -NMR (Aceton- $d_6$ ): Isomer-*syn* (75%),  $\delta$ [ppm] = 2,54 (s, 3H,  $CH_3$ ); 3,78 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 6,90-7,15 (Ph-H); 7,63 (s, 1H, C5-H); 8,24 (s, 1H, N=C-H); 11,50 (s, 1H, OH)

Isomer-*anti* (25%),  $\delta$ [ppm] = 2,51 (s, 3H,  $CH_3$ ); 3,80 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 6,90-7,15 (Ph-H); 7,98 (s, 1H, C5-H); 8,04 (s, 1H, N=C-H); 10,64 (s, 1H, OH)

*3-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-1H-thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-carbonitril (42)*

Variante 1

Thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-carbaldehydoxim **41** (20 mg, 0,052 mmol) wird mit  $Ac_2O$  (1 ml) bei  $140^\circ C$  45 Min. erhitzt, dann eingengt und der Rückstand aus HAc umkristallisiert.

Ausbeute: 13 mg (68%)

Variante 2

Thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-carbaldehyd oxim **41** (20 mg, 0,052 mmol) wird mit NaAc (13 mg) und HAc (2,5 ml) bei  $125^\circ C$  16 Stunden erhitzt, dann mit Wasser versetzt und abgesaugt.

Ausbeute: 15 mg (79%); Fp:  $208-212^\circ C$  (Eisessig)

$^1\text{H-NMR}$  (Aceton- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,04 (d, 2H,  $J = 8,8\text{Hz}$ , Ph-H); 7,35 (d, 2H,  $J = 8,9\text{Hz}$ , Ph-H); 8,44 (s, 1H, C5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (Aceton- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 17,4; 55,9; 111,4 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ); 112,3; 115,6; 124,9; 128,8; 129,9; 131,2; 132,4; 136,3; 145,1; 161,7

IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3106s; 2940w; 2843w; 2218s ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ); 1603m; 1587m; 1534m; 1506s; 1402m; 1353s; 1257s; 1171s; 1034m

### 6.5.9 Nitrierung des Thieno[3,4-c][1,2]thiazins 30c mit Salpetersäure zu 44 und 45

Allgemeine Vorschrift:

Zur Suspension von Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c** in HAc wird konz.  $\text{HNO}_3$  in HAc unter Rühren bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Min. tropfenweise gegeben. Nach beendeter Reaktion (s. Reaktionszeit) wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Der getrocknete Niederschlag wird über Kieselgel 60 mit Cyclohexan : Essigester = 1 : 1 als Laufmittel säulenchromatographisch getrennt.

*3-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-7-nitro-2,2-dioxid-1H-thieno[3,4-c][1,2]thiazin (44)*  
unter Verwendung von Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c** (200 mg, 0,587 mmol) in HAc (10 ml) und konz.  $\text{HNO}_3$  (4 ml) in HAc (20 ml)

Reaktionszeit: 5 Stunden

Ausbeute: 106 mg (47%); Fp: 176-8°C (Eisessig)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,85 (d, 2H,  $J = 9,0\text{Hz}$ , Ph-H); 7,01 (d, 2H,  $J = 9,0\text{Hz}$ , Ph-H); 7,71 (s, 1H, C5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 17,1; 55,5; 114,5; 126,1; 126,6; 128,2; 131,0; 131,2; 134,0; 135,3; 140,5; 159,8

MS (EI, 70eV):  $m/z$  = 386 ( $\text{M}^+$ , 42%); 322 ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2$ , 4%); 197 (10%); 123 (100%); 111 (10%)

Elementaranalyse:  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}_2$  (385,98 g/mol)

berechnet: C% 43,47 H% 2,87 N% 7,24 S% 16,58

gefunden: C% 43,18 H% 3,25 N% 7,69 S% 16,37

*3-Chlor-1-(4-methoxy-3-nitrophenyl)-4-methyl-7-nitro-2,2-dioxid-1H-thieno[3,4-c][1,2]thiazin (45)*

unter Verwendung von Thieno[3,4-c][1,2]thiazin **30c** (100 mg, 0,293 mmol) in HAc (5 ml) und konz.  $\text{HNO}_3$  (5 ml) in HAc (10 ml)

Reaktionszeit: 16 Stunden



Ausbeute: 50 mg (40%, Hauptprodukt, 2. Fraktion)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,16 (d, 1H,  $J = 9,0\text{Hz}$ , Ph-H); 7,27 (d, 1H,  $J = 2,1\text{Hz}$ , Ph-H); 7,67 (q, 1H, Ph-H); 7,79 (s, 1H, C5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 17,3; 56,9; 114,2; 122,4; 126,4; 126,9; 128,7; 130,6; 130,7; 133,9; 134,6; 134,8; 138,8; 153,3

Nebenprodukt **44**: 25 mg (22%, 1. Fraktion)

### 6.5.10 Zur Reduktion von 7-Nitro-thieno[3,4-c][1,2]thiazin **44** mit Zink und Acetanhydrid zum Acetamid **46**

Zu einer Suspension des 7-Nitro-1H-thieno[3,4-c][1,2]thiazin **44** (75 mg, 0,194 mmol) in Eisessig (5 ml) wird Acetanhydrid (0,2 ml) und Zinkpulver (130 mg) gegeben. Nach 6-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit Chloroform versetzt und abgesaugt. Das Filtrat wird mit Wasser mehrmals gewaschen. Die organische Phase wird mit wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  über Nacht getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit Cyclohexan : Essigester = 1 : 1 als Laufmittel säulenchromatographisch getrennt.

*N*-[3-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-1H-thieno[3,4-c][1,2]thiazin-7-yl]-acetamid (**46**)

Ausbeute: 49 mg (63%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 1,91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,40 (s, 3H,  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$ ); 3,75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,82 (d, 2H,  $J = 8,8\text{Hz}$ , Ph-H); 7,01 (d, 2H,  $J = 8,8\text{Hz}$ , Ph-H); 7,10 (s, 1H, CH); 8,05 (s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 16,9; 22,7; 55,5; 114,7; 114,8; 119,9; 123,9; 126,9; 127,2; 127,4; 131,5; 136,0; 159,3; 166,8

MS (EI, 70eV):  $m/z$  = 398 ( $\text{M}^+$ , 12%); 369 ( $\text{M}^+-2\text{CH}_3$ , 58%); 305 ( $\text{M}^+-2\text{CH}_3-\text{SO}_2$ , 17%); 270 ( $\text{M}^+-2\text{CH}_3-\text{SO}_2-\text{Cl}$ , 23%); 176 (100%); 77 (44%); 64 (82%)

Elementaranalyse:  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$  (398,02 g/mol)

berechnet: C% 48,18 H% 3,79 N% 7,02 S% 16,08

gefunden: C% 48,20 H% 3,99 N% 7,25 S% 16,07

### 6.5.11 Nitrierung des Thieno[3,4-e][1,2]thiazins **36** mit Salpetersäure zu **49**

Zur Suspension von Thieno[3,4-e][1,2]thiazin **36** (80 mg, 0,235 mmol) in HAc (3 ml) wird konz.  $\text{HNO}_3$  (0,3 ml) in HAc (3 ml) unter Rühren bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Min.



tropfenweise gegeben. Nach 1-stündigem Weiterrühren wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser (40 ml) gegossen und der Feststoff abgesaugt. Der getrocknete Niederschlag wird mit Cyclohexan : Essigester = 2 : 1 als Laufmittel säulenchromatographisch getrennt.

*4-Chlor-2-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-nitro-1,1-dioxid-2H-thieno[3,4-e][1,2]thiazin (49)*

Ausbeute: 37 mg (41%); Fp: 164-6°C (Eisessig)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,87 (d, 2H, J = 8,9Hz, Ph-H); 7,06 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ph-H); 7,90 (s, 1H, C7-H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 18,8; 55,5; 113,5; 114,9; 125,4; 127,4; 128,8; 129,5; 136,2; 142,4; 145,2; 160,2

MS (EI, 70eV): m/z = 386 (M<sup>+</sup>, 52%); 322 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>, 1,4%); 276 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>, 6%); 261 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 5%); 148 (CH<sub>3</sub>C<sup>+</sup>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 100%); 107 (<sup>+</sup>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 6%)

Elementaranalyse: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (385,98 g/mol)

berechnet: C% 43,47 H% 2,87 N% 7,24 S% 16,58

gefunden: C% 43,41 H% 3,21 N% 7,21 S% 16,97

### 6.5.12 Bromierung des Thieno[3,4-e][1,2]thiazins 36 mit Brom zu 50

Zur Suspension des Thieno[3,4-e][1,2]thiazins **36** (100 mg, 0,292 mmol) in Eisessig (5 ml) wird Brom (168 mg, 1,05 mmol) in Eisessig (5 ml) bei 75°C innerhalb von 15 Min. tropfenweise gegeben. Nach 1-stündigem Rühren wird Wasser zugesetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Cyclohexan : Essigester = 2 : 1 als Laufmittel säulenchromatographisch getrennt.

*5-Brom-3-brommethyl-4-chlor-2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dioxo-2H-thieno[3,4-e][1,2]thiazin (50)*

Ausbeute: 42 mg (29%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,86 (d, 2H, J = 8,7Hz, Ph-H); 7,08 (d, 2H, J = 8,7Hz, Ph-H); 7,82 (s, 1H, C7-H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 26,5 (CH<sub>2</sub>Br); 55,5; 112,9; 114,8; 118,4; 124,8 (C7); 127,7; 128,2; 129,2; 135,6; 135,8; 160,2

MS (EI, 70eV): m/z = 499 (M<sup>+</sup>, 64%); 465 (MH<sup>+</sup>-Cl, 3,6%); 421 (MH<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 12%); 355 (MH<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-Br, 11%); 226 / 227 (BrCH<sub>2</sub>C<sup>+</sup>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 100 / 96%); 162 (Bromthiophen-H<sup>+</sup>, 27%); 147 (CH<sub>2</sub>C<sup>+</sup>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>, 63%)

Elementaranalyse: C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>ClNO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (499,63 g/mol)

berechnet: C% 33,66 H% 2,02 N% 2,80 S% 12,84

gefunden: C% 32,20 H% 2,26 N% 2,60 S% 11,68

### 6.5.13 Formylierung des Thieno[3,4-e][1,2]thiazins 36 mit Dichlordimethylether und Titan-tetrachlorid zu 51

Zu einer Lösung von Thieno[3,4-e][1,2]thiazin (100 mg, 0,293 mmol) werden in getrocknetem Methylenchlorid (2 ml) bei  $-30 \pm 5^\circ\text{C}$  unter Rühren  $\text{TiCl}_4$  (0,104 ml, 1,04 mmol) und DCME (0,052 ml, 0,586 mmol) gegeben. Nach 40 Min. Rühren bei  $-30 \pm 5^\circ\text{C}$  wird Eiswasser zugegeben und 1 Stunde weitergerührt. Das Gemisch wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt und organische Phase eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel 60 mit Cyclohexan : Essigester = 2 : 1 als Laufmittel säulenchromatographisch getrennt.

*5-(4-Chlor-3-methyl-1,1-dioxo-2H-thieno[3,4-e][1,2]thiazin-2-yl)-2-methoxybenzaldehyd (51)*

Ausbeute: 69 mg (64%); Fp:  $153-6^\circ\text{C}$  (Eisessig / Wasser)

$^1\text{H-NMR}$  (Aceton- $\text{d}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,25-7,48 (m, 3H, Ph-H); 7,92 (d, 1H,  $J = 3,0\text{Hz}$ , C5-H); 8,27 (d, 1H,  $J = 3,0\text{Hz}$ , C7-H); 10,35 (s, 1H, CHO)

$^{13}\text{C-NMR}$  (Aceton- $\text{d}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 18,3; 56,8; 114,4; 117,2; 125,1; 125,9; 126,9; 127,2; 130,5; 134,3; 134,6; 136,0; 136,3; 162,6; 188,5

MS (EI, 70eV):  $m/z = 369$  ( $\text{M}^+$ , 52%); 305 ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2$ , 26%); 270 ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2 - \text{Cl}$ , 19%); 176 ( $\text{CH}_3\text{C}^+\text{NC}_6\text{H}_3(\text{CHO})\text{OCH}_3$ , 100%)

Elementanalyse:  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4\text{S}_2$  (368,99 g/mol)

berechnet: C% 48,71 H% 3,27 N% 3,79 S% 17,34

gefunden: C% 48,67 H% 3,44 N% 3,63 S% 17,14

Nebenprodukt:

*4-Chlor-2-(3-formyl-4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,1-dioxo-2H-thieno[3,4-e][1,2]thiazin-5-carbaldehyd (52)\**

Ausbeute: 6 mg (5%)

$^1\text{H-NMR}$  (Aceton- $\text{d}_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,28-7,58 (m, 3H, Ph-H); 8,64 (d, 1H,  $J = 0,9\text{Hz}$ , C7-H); 10,36 (s, 1H, CHO); 10,79 (d, 1H,  $J = 0,9\text{Hz}$ , CHO)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,03-7,53 (m, 3H, Ph-H); 8,14 (s, 1H, C7-H); 10,38 (s, 1H, CHO); 10,81 (s, 1H, CHO)

\* noch abzusichernde Struktur

### 6.5.14 Darstellung des 1H-Furo[3,4-c][1,2]thiazins **54** durch Ringschlussreaktion von 1,2-Thiazin-4-carbaldehyd **4d** in Anwesenheit von Selen

Zur Suspension des Thiazin-4-carbaldehyds (400 mg, 1,22 mmol) und Selen (100 mg, 1,26 mmol) in DMF (8 ml) wird Triethylamin (0,4 ml, 2,88 mmol) gegeben und bei  $120 \pm 5^\circ\text{C}$  unter Rühren 5 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 2N HCl (60 ml) versetzt und noch 2 Stunden gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser mehrmals gewaschen, getrocknet und mit Cyclohexan : Essigester = 2 : 1 als Laufmittel an Kieselgel 60 säulenchromatographisch getrennt.

#### *3-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-1H-furo[3,4-c][1,2]thiazin (54)*

Ausbeute: 41 mg (10%); Fp:  $87-90^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  (Aceton- $\text{d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 2,40$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,03 (d, 2H,  $J = 8,8\text{Hz}$ , Ph-H); 7,33 (d, 2H,  $J = 8,8\text{Hz}$ , Ph-H); 7,36 (d, 1H,  $J = 1,2\text{Hz}$ , C7-H); 8,12 (d, 1H,  $J = 1,2\text{Hz}$ , C5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (Aceton- $\text{d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 16,6; 55,9; 115,7; 117,4; 124,6; 129,9; 130,3; 130,9; 132,0; 134,8; 141,9; 161,2$

MS (EI, 70eV):  $m/z = 325$  ( $\text{M}^+$ , 100%); 261 ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2$ , 45%); 246 ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2 - \text{CH}_3$ , 27%); 232 ( $\text{MH}^+ - \text{SO}_2 - 2\text{CH}_3$ , 57%); 218 ( $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ , 40%)

Elementaranalyse:  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4\text{S}$  (325,02 g/mol)

berechnet: C% 51,62 H% 3,71 N% 4,30 S% 9,84

gefunden: C% 51,55 H% 3,74 N% 4,84 S% 9,62

### 6.5.15 Darstellung der 1H-2,1-Benzothiazin-6(7)-(di)carbonsäure(di)alkylester **58a-d** durch Ringschluß von Thiazin-4-carbaldehyd **4d** mit Acetylen(di)carbonsäure(di)estern

Allgemeine Vorschrift:

Zu einer Lösung von Thiazin-4-carbaldehyd **4d** (100 mg, 0,306 mmol) in Acetonitril (5 ml) wird Acetylen(di)carbonsäure(di)ester und Triethylamin gegeben. Die Lösung wird gleich dunkel. Nach beendeter Reaktion (s. Reaktionszeit) bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit entsprechendem Laufmittel an Kieselgel 60 säulenchromatographisch getrennt. Das Rohprodukt wird wie folgt aufgearbeitet.

#### *3-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-1H-2,1-benzothiazin-6,7-dicarbonsäuredimethylester (58a)*

unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4d** und Acetylendicarbonsäuredimethylester (100  $\mu$ l) und 0,1 ml Triethylamin

Reaktionszeit: 1 Stunde; Laufmittel: Cyclohexan : Essigester = 1 : 1

Das gelbe, ölige Rohprodukt kristallisiert unter Zusatz von 3 ml Ethanol.

Ausbeute: 86 mg (62%, farblose Nadeln); Fp: 159-161°C (Ethanol)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,82 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3,85 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3,90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,98 (d, 2H,  $J = 9,0\text{Hz}$ , N-Ph-H); 6,99 (s, 1H, Benzo-H); 7,27 (d, 2H,  $J = 9,0\text{Hz}$ , N-Ph-H); 8,07 (s, 1H, Benzo-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 17,5; 52,8; 52,9; 55,6; 115,6; 120,1; 124,1; 125,7; 126,6; 127,2; 128,4; 130,7; 134,6; 137,0; 142,0; 160,7; 166,1; 167,2

MS (EI, 70eV):  $m/z$  = 451 ( $\text{M}^+$ , 100%); 420 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ , 16%); 387 ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2$ , 42%); 356 ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2 - \text{OCH}_3$ , 98%); 269 ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2 - 2\text{COOCH}_3$ , 14%)

Elementaranalyse:  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_7\text{S}$  (451,05 g/mol)

berechnet: C% 53,16 H% 4,02 N% 3,10 S% 7,10

gefunden: C% 53,23 H% 4,12 N% 3,00 S% 7,16

*3-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-1H-2,1-benzothiazin-6,7-dicarbonsäurediethylester (58b)*

unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4d** und Acetylendicarbonsäurediethylester (100  $\mu$ l) und 0,1 ml Triethylamin

Reaktionszeit: 1 Stunde; Laufmittel: Cyclohexan : Essigester = 2 : 1

Das gelbe, ölige Rohprodukt kristallisiert unter Zusatz von 3 ml Ethanol.

Ausbeute: 90 mg (61%, weiße Kristalle); Fp: 124-6°C (Ethanol)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 1,28 (t, 3H,  $J = 7,2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,35 (t, 3H,  $J = 7,2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,29 (q, 2H,  $J = 7,2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4,37 (q, 2H,  $J = 7,2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 6,99 (s, 1H, Benzo-H); 7,01 (d, 2H,  $J = 9,0\text{Hz}$ , Ph-H); 7,27 (d, 2H,  $J = 9,0\text{Hz}$ , Ph-H); 8,06 (s, 1H, Benzo-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 13,9; 14,1; 17,6; 55,6; 61,9; 62,1; 115,6; 120,2; 124,1; 126,1; 126,5; 127,3; 128,3; 130,6; 134,9; 137,1; 141,8; 160,6; 165,8; 166,8

MS (EI, 70eV):  $m/z$  = 479 ( $\text{M}^+$ , 100%); 434 ( $\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$ , 11%); 415 ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2$ , 25%); 342 ( $\text{M}^+ - \text{SO}_2 - \text{OC}_2\text{H}_5 - \text{C}_2\text{H}_5 + \text{H}^+$ , 96%)

Elementaranalyse:  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClNO}_7\text{S}$  (479,08 g/mol)

berechnet: C% 55,06 H% 4,62 N% 2,92 S% 6,68

gefunden: C% 54,90 H% 4,59 N% 2,57 S% 6,36

*3-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-1H-2,1-benzothiazin-6,7-dicarbonsäuredi-tert-butylester (58c)*

unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4d** und Acetylendicarbonsäuredi-tert-butylester (120 mg) und 0,2 ml Triethylamin

Reaktionszeit: 8 Stunden; Laufmittel: Cyclohexan : Essigester = 2 : 1

Das Produkt kristallisiert man aus 6 ml Ethanol um.

Ausbeute: 98 mg (60%, weiße Kristalle); Fp: 180-2°C (Ethanol)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 1,48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,58 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,97 (s, 1H, Benzo-H); 6,99 (d, 2H, J = 9,0Hz, Ph-H); 7,22 (d, 2H, J = 9,0Hz, Ph-H); 7,91 (s, 1H, Benzo-H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 17,5 (aufgespalten); 27,7-28,2 (6CH<sub>3</sub>, aufgespalten); 55,6 (aufgespalten); 82,5; 82,8; 115,5 (aufgespalten); 120,6 (aufgespalten); 124,1; 126,2; 127,7; 127,9 (aufgespalten); 128,5; 130,6 (aufgespalten); 136,0; 137,1; 141,1; 160,5; 165,2; 165,6

MS (EI, 70eV): m/z = 535 (M<sup>+</sup>, 56%); 479 (M<sup>+</sup>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 41%); 423 (M<sup>+</sup>-2C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+2H<sup>+</sup>, 100%); 406 (M<sup>+</sup>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>, 57%); 359 (M<sup>+</sup>-2C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+2H<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>, 73%)

Elementaranalyse: C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClNO<sub>7</sub>S (535,14 g/mol)

berechnet: C% 58,26 H% 5,64 N% 2,61 S% 5,98

gefunden: C% 58,48 H% 5,66 N% 2,48 S% 5,96

*3-Chlor-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-1H-2,1-benzothiazin-6-carbonsäureethylester (58d)*

unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4d** und Propiolsäureethylester (100 µl) und Triethylamin (0,1 ml)

Reaktionszeit: 1 Stunde; Laufmittel: Cyclohexan : Essigester = 2 : 1

Nach der säulenchromatographischen Trennung erhält man ein Gemisch von **58d** und **59**. Der Benzo[c][1,2]thiazin-6-carbonsäureethylester **58d** kristallisiert aus 3 ml Ethanol als sauberes Produkt aus.

Ausbeute: 12 mg (säulenartige Kristalle, 10%); Fp: 178-9°C (Ethanol)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 1,38 (t, 3H, J = 7,2Hz, CH<sub>3</sub>); 2,58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,37 (q, 2H, J = 7,2Hz, CH<sub>2</sub>); 6,82 (d, 1H, J = 8,4Hz, Benzo-H); 6,98 (d, 2H, J = 9,0Hz, Ph-H); 7,28 (d, 2H, J = 9,0Hz, Ph-H); 7,91 (q, 1H, Benzo-H); 8,31 (d, 1H, J = 1,5Hz, Benzo-H)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 14,2; 17,5; 55,5; 61,3; 115,4; 119,9; 122,7; 125,0; 126,0; 127,8; 128,4; 130,7; 131,0; 137,7; 143,1; 160,5; 165,3

MS (EI, M = 407,06 g/mol): m/z = 407 (M<sup>+</sup>, 100%); 343 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>, 45%); 315 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>+H<sup>+</sup>, 16%); 298 (M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 35%)

### *3,3'-Oxydiacrylsäurediethylester* **59** (Hauptprodukt)

Das Filtrat nach der Umkristallisierung für die Gewinnung des 1H-2,1-Benzothiazin-6-carbonsäureethylesters **58d** wird eingeengt. Der Rückstand wird aus 1 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 42 mg (40%, Nadel); Fp: 111-3°C (110-1°C<sup>[58]</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 1,26 (t, 6H, J = 7,2Hz, 2CH<sub>3</sub>); 4,16 (q, 4H, J = 7,2Hz, 2CH<sub>2</sub>); 5,60 (d, 2H, J = 12Hz, 2CH=), 7,53 (d, 2H, J = 12Hz, 2CH=)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 14,2; 60,4; 104,3; 157,2; 166,0

Elementaranalyse: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (214,22 g/mol)

berechnet: C% 56,07 H% 6,59

gefunden: C% 56,27 H% 6,51

### **6.5.16 Darstellungen der verwendete Benzylidenmalonodinitrile**

Allgemeine Vorschrift:

Zu einem Gemisch von Malonsäuredinitril (0,66 g, 0,01 mol) und entsprechendem Benzaldehyd (0,01 mol) in Ethanol (15 ml) wird Triethylamin (u. Eisessig) unter Rühren gegeben. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet.

*2-(4-Dimethylamino-benzyliden)malonodinitril* unter Verwendung von Malonsäuredinitril und 4-Dimethylamino-benzaldehyd in Anwesenheit von Triethylamin (1,5 ml, 0,01 mol)

Ausbeute: 1,62 g (82%); Fp: 176-8°C (178°C<sup>[66]</sup>)

*2-(4-Methoxy-benzyliden)malonodinitril* unter Verwendung von Malonsäuredinitril und Anisaldehyd in Anwesenheit von Triethylamin (1,5 ml, 0,01 mol)

Ausbeute: 1,45 g (78%, Nadel); Fp: 114-5°C (114,5-115°C<sup>[67]</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ[ppm] = 3,92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7,02 (d, 2H, J = 8,9Hz, Ph-H); 7,65 (s, 1H, C=C-H); 7,92 (d, 2H, J = 8,9Hz, Ph-H)

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3028w (=C-H); 2851w (CH<sub>3</sub>); 2223s (C≡N); 2042w (C=C); 1886w (C=C); 1605s; 1571s; 1512s; 1370s; 1319s; 1278s; 1185s; 1023s; 834s

MS (EI, 70eV):  $m/z = 184,2$  ( $M^+$ , 100%);  $169,1$  ( $M^+-CH_3$ , 7%);  $114,1$  ( $M^+-CH_3-CO$ , 19%);  $114,1$  ( $M^+-CH_3-CO-HCN$ , 21%)

Elementaranalyse:  $C_{11}H_8N_2O$  (184,19 g/mol)

berechnet: C% 71,73 H% 4,38 N% 15,21

gefunden: C% 71,55 H% 4,36 N% 15,09

*2-(4-Nitro-benzyliden)-malonodinitril* unter Verwendung von Malonsäuredinitril und *p*-Nitrobenzaldehyd in Anwesenheit von Eisessig (0,1 ml) und Triethylamin (0,07 ~ 0,08 ml). Der pH-Wert vom Reaktionsgemisch muß bei 5 ~ 6 liegen (wichtig!). Man kristallisiert den Niederschlag aus einem Gemisch von Ethanol (15 ml) und Acetonitril (1 ml) um.

Ausbeute: 0,25 g (12%), Fp: 159-160°C (159-160°C<sup>[68]</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ [ppm] = 7,86 (s, 1H, C=C-H); 8,06 (d, 2H, J = 8,7Hz, Ph-H); 8,35 (d, 2H, J = 8,7Hz, Ph-H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ [ppm] = 87,6; 111,6; 112,6; 124,6; 131,3; 135,8; 150,4; 156,8

### 6.5.17 Darstellung der 5,6,7,8-Tetrahydro-1H-2,1-benzothiazine 64a-c' durch Ringschluß von Thiazin-4-carbaldehyd 4b,d mit Benzylidenmalonodinitrilen

Allgemeine Vorschrift:

In einem Kolben gibt man Thiazin-4-carbaldehyd **4**, entsprechendes Benzylidenmalonodinitril, Acetonitril und dazu Triethylamin. Das Gemisch wird bei gegebener Temperatur und Reaktionszeit gerührt. Nach beendeter Reaktion engt man die Lösung am Rotationverdampfer bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird wie folgt säulenchromatographisch getrennt.

*3-Chlor-6,6-dicyano-7-(4-dimethylamino-phenyl)-5-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-2,1-benzothiazin (64a)*

unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4d** (200 mg, 0,612 mmol), *p*-(*N,N*-Dimethylamino)-benzylidenmalonodinitril (148 mg, 0,75 mmol), Acetonitril (10 ml) und Triethylamin (0,5 ml).

Temperatur: 90°C; Reaktionszeit: 1,5 Stunden

Trennung: Zuerst wird mit CHCl<sub>3</sub> als Laufmittel eluiert, wobei etwas gelbe Substanz abgetrennt wird, die nicht weiter untersucht wurde, dann mit Cyclohexan : Essigester : Dichloromethylen = 3 : 1 : 2 als Laufmittel, wobei das erwartete Produkt abgetrennt wird.

Ausbeute: 131 mg (41%, hell gelber Feststoff); Fp: 124-8°C



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,50, 2,57 (2d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ , C8-H); 2,74, 2,80 (2d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ , C8-H); 2,93 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 3,62, 3,66 (2d, 1H,  $J = 5,4\text{Hz}$ , C7-H); 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,30 (breit, 1H, OH); 5,13 (s, 1H, C5-H); 6,68 (d, 2H,  $J = 9,0\text{Hz}$ , Ar-H); 6,91 (d, 2H,  $J = 9,0\text{Hz}$ , Ar-H); 7,18, 7,19 (2d, 4H,  $J = 9,0\text{Hz}$ , Ar-H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500MHz):  $\delta$ [ppm] = 2,37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,44-2,49 (1H); 2,61, 2,65 (2d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ , ); 2,87 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 3,68, 3,71 (2d, 1H,  $J = 5,5\text{Hz}$ , ); 3,76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,36 (s, 1H, C5-H); 6,70 (d, 2H,  $J = 8,5\text{Hz}$ , Ar-H); 7,01 (d, 2H,  $J = 9,5\text{Hz}$ , Ar-H); 7,17 (d, 2H,  $J = 9,0\text{Hz}$ , Ar-H); 7,25 (d, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ , Ar-H); 7,32 (klein, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 16,5 (aufgespalten); 32,5; 38,8 (aufgespalten); 40,4 (aufgespalten); 46,1; 55,6 (aufgespalten); 68,8 (aufgespalten); 112,4 (aufgespalten); 112,6; 113,1; 113,5; 115,4 (aufgespalten); 121,1; 122,3; 125,8; 128,7 (aufgespalten); 130,2 (aufgespalten); 138,8; 140,8; 150,9; 160,8

MS (EI, 70eV):  $m/z = 524$  ( $\text{M}^+$ , 33%); 506 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 9%); 479 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{HCN}$ , 9%); 442 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{SO}_2$ , 9%); 263 (24%); 197 (62%); 134 [ $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$ , 100%]

Elementaranalyse:  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$  (524,13 g/mol)

berechnet: C% 59,48 H% 4,80 N% 10,67 S% 6,11

gefunden: C% 59,56 H% 4,90 N% 10,22 S% 6,02

*3-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-6,6-dicyano-7-(4-dimethylamino-phenyl)-5-hydroxy-4-methyl-2,2-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-2,1-benzothiazin (64b)*

unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4b** (100 mg, 0,301 mmol), p-(N,N-Dimethylamino)-benzylidenmalonodinitril (74 mg, 0,375 mmol), Acetonitril (5 ml) und Triethylamin (0,2 ml).

Temperatur: 90°C; Reaktionszeit: 5 Stunden

Trennung: Zuerst wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Laufmittel eluiert, wobei etwas gelbe Substanz abgetrennt wird, dann mit Cyclohexan : Essigester = 2 : 1 als Laufmittel, wobei das erwartete Produkt isoliert wird.

Ausbeute: 53 mg (33%, hell gelber Feststoff)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,48, 2,54 (2d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ , C8-H); 2,72, 2,82 (2d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ , C8-H); 2,93 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 3,64, 3,69 (2d, 1H,  $J = 5,1\text{Hz}$ , C7-H); 5,14 (s, 1H, C5-H); 6,70 (d, 2H,  $J = 8,7\text{Hz}$ , Ar-H), 7,22 (d, 4H,  $J = 8,4\text{Hz}$ , Ar-H), 7,38 (d, 2H,  $J = 8,7\text{Hz}$ , Ar-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 16,6; 32,6; 38,6; 40,4; 46,0; 68,6; 112,6; 112,8; 113,5; 114,7; 122,0; 128,8; 130,1; 130,3; 132,1; 136,3; 138,8; 139,8; 150,7



MS (EI, M = 528,08 g/mol): m/z = 528 (M<sup>+</sup>, 29%); 449 (M<sup>+</sup> - SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 32%); 266 (15%); 197 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHC(CN)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 92%]; 134 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100%]

*3-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-6,6-dicyano-5-hydroxy-7-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-2,1-benzothiazin (64c)*

unter Verwendung von Thiazin-4-carbaldehyd **4b** (204 mg, 0,61 mmol), p-Methoxybenzylidenmalonodinitril (130 mg, 0,71 mmol), Acetonitril (10 ml) und Triethylamin (0,4 ml)  
Reaktionszeit: 2 Stunden bei Raumtemperatur

Trennung: Zuerst wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Laufmittel eluiert, wobei etwas gelbe Substanz abgetrennt wird, dann mit Petrolether : Diethylether : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5 : 10 : 3 als Laufmittel, wobei das erwartete Produkt **64c** (auch das Nebenprodukt **64c'**, 2. Fraktion) isoliert wird.

Ausbeute: 217 mg (69%, hell gelber Feststoff, 1. Fraktion); Fp: ab 146°C (Zers.)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ[ppm] = 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,52, 2,57 (2d, 1H, J = 19Hz, C8-H); 2,76, 2,81 (2d, 1H, J = 19Hz, C8-H); 3,69, 3,72 (2d, 1H, J = 5,4Hz, C7-H); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,92 (s, 1H, OH); 5,16 (s, 1H, C5-H); 6,90 (d, 2H, J = 8,6Hz, Ar-H); 7,24 (d, 2H, J = 8,6Hz, Ar-H); 7,28 (d, 2H, J = 8,7Hz, Ar-H); 7,42 (d, 2H, J = 8,6Hz, Ar-H)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ[ppm] = 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,54, 2,59 (2d, 1H, J = 19Hz, C8-H); 2,73, 2,78 (2d, 1H, J = 19Hz, C8-H); 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,78, 3,81 (2d, 1H, J = 5,6Hz, C7-H); 5,41 (d, 1H, J = 7,7Hz, C5-H); 6,98 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ar-H); 7,34 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ar-H); 7,37 (d, 2H, J = 8,5Hz, Ar-H); 7,46 (d, 1H, J = 7,8Hz, OH); 7,58 (d, 2H, J = 8,9Hz, Ar-H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ[ppm] = 16,6; 32,5; 38,7; 45,8; 55,4; 68,6; 112,3; 113,2; 114,7; 114,8; 122,4; 126,8; 129,2; 130,0; 130,3; 130,4; 132,0; 136,5; 138,6; 139,8

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3458m; 2959w; 2934w; 2226w; 1613s; 1515s; 1488s; 1360s; 1268s; 1178s; 834m

MS (EI, 70eV): m/z = 515,2 (M<sup>+</sup>, 9%); 436,4 (M<sup>+</sup>-CN-H<sub>2</sub>O-Cl, 21%); 372,2 (436-SO<sub>2</sub>, 22%); 331,0 (M<sup>+</sup>-H<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CC(CN)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 53%); 267,2 (331-SO<sub>2</sub>, 84%); 184,2 (H<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CC(CN)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 100%); 111,1 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 70%)

Elementaranalyse: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (515,05 g/mol)

berechnet: C% 55,82 H% 3,71 N% 8,14

gefunden: C% 55,82 H% 3,93 N% 8,00

*3-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-7,7-dicyano-5-hydroxy-6-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-2,2-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-1H-2,1-benzothiazin 64c'*

Ausbeute: 45mg (14%, hell gelber Feststoff, 2. Fraktion); Fp: ab 160°C (Zers.)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ[ppm] = 2,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,44, 2,49 (2d, 1H, J = 19Hz, C8-H); 3,09, 3,14 (2d, 1H, J = 19Hz, C8-H); 3,26, 3,29 (2d, 1H, J = 4,5Hz, C6-H); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,85 (d, 1H, J = 10Hz, OH); 5,24 (d, 1H, J = 8,7Hz, C5-H); 6,93 (d, 2H, J = 8,7Hz, Ar-H); 7,07-7,24 (breit, 2H, Ar-H); 7,31 (d, 2H, J = 8,7Hz, Ar-H); 7,41 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ar-H)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ[ppm] = 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,32, 2,37 (2d, 1H, J = 19Hz, C8-H); 2,98, 3,03 (2d, 1H, J = 19Hz, C8-H); 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,79, 3,82 (2d, 1H, J = 4,7Hz, C6-H); 5,54 (d, 1H, J = 7,2Hz, C5-H); 6,97 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ar-H); 7,20-7,31 (breit, 2H, Ar-H); 7,34 (d, 2H, J = 8,8Hz, Ar-H); 7,53 (d, 2H, J = 8,9Hz, Ar-H); 7,61 (d, 1H, J = 7,3Hz, OH)

IR (KBr): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3399m; 2959w; 2934w; 2838w; 1612s; 1578m; 1515s; 1498s; 1422m; 1367m; 1254s; 1179s; 833m

MS (EI, 70eV): m/z = 515 (M<sup>+</sup>, 5%); 436 (M<sup>+</sup>-CN-H<sub>2</sub>O-Cl, 11%); 372 (436-SO<sub>2</sub>, 11%); 331 (M<sup>+</sup>-H<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CC(CN)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 41%); 267 (331-SO<sub>2</sub>, 100%); 184 (H<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CC(CN)<sub>2</sub><sup>+</sup>, 97%); 111 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 97%)

Elementaranalyse: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (515,05 g/mol)

berechnet: C% 55,82 H% 3,71 N% 8,14

gefunden: C% 55,79 H% 3,71 N% 8,09

### 6.5.18 Ringschluß der Thiazin-6-carbaldehyde **5a,b** mit p-Methoxybenzylidenmalonodinitril zu **5,6,7,8-Tetrahydro-2H-1,2-benzothiazinen 65a,b**

Allgemeine Vorschrift:

In einem 10ml-Kolben gibt man Thiazin-6-carbaldehyd **5** (0,30 mmol), p-Methoxybenzylidenmalonodinitril (65 mg, 0,35 mmol) und Acetonitril (4 ml) und dazu unter Rühren Triethylamin (0,05 ml). Die Lösung verfärbt sich schnell von rot bis dunkel. Nach 1-stündigem Rühren bei Raumtemperatur engt man die Lösung am Rotationsverdampfer bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird mit gegebenem Laufmittel säulenchromatographisch getrennt.

*4-Chlor-7,7-dicyano-8-hydroxy-2,6-bis-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,1-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2H-1,2-benzothiazin (65a)* unter Verwendung von 2-(4-Methoxyphenyl)-4-chlorthiazin-6-carbaldehyd **5a**

Laufmittel: Petrolether : Diethylether : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5 : 10: 3

Ausbeute: 75 mg (49%, gelber Feststoff); Fp: 107-9°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,03, 3,10 (2d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ , C5-H); 3,27, 3,33 (2d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ , C5-H); 3,73, 3,77 (2d, 1H,  $J = 5,1\text{Hz}$ , C6-H); 3,80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,46 (breit, 1H, OH); 5,11 (s, 1H, C8-H); 6,89-7,43 (m, 8H, Ar-H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz):  $\delta$ [ppm] = 2,08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,00, 3,05 (2d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ , C5-H); 3,34, 3,39 (2d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ , C5-H); 3,80, 3,81 (2s, 6H,  $2\text{OCH}_3$ ); 3,87, 3,90 (2d, 1H,  $J = 5,3\text{Hz}$ , C6-H); 5,15 (d, 1H,  $J = 8,1\text{Hz}$ , C8-H); 7,10-7,47 (m, 8H, Ar-H); 7,86 (d, 1H,  $J = 8,1\text{Hz}$ , OH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 19,4; 32,6; 39,2; 45,4; 55,3; 55,5; 66,8; 112,2; 112,5; 113,8; 114,8; 115,0; 121,8; 126,9; 127,5; 129,4; 141,6; 143,2; 160,3; 160,6

IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3436m; 2958w; 2935w; 2252w; 1611m; 1508s; 1353m; 1254s; 1177s; 1030m; 834m

MS (EI, 70eV):  $m/z$  = 511 ( $\text{M}^+$ , 2,0%); 466 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{HCN}$ , 2,3%); 402 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{HCN} - \text{SO}_2$ , 3,0%); 327 [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHC}(\text{CN})_2$ , 3,8%]; 263 [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHC}(\text{CN})_2 - \text{SO}_2$ , 1,7%]; 184 [ $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHC}(\text{CN})_2$ , 100%]

Elementaranalyse:  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$  (511,10 g/mol)

berechnet: C% 58,65 H% 4,33 N% 8,21

gefunden: C% 58,78 H% 5,10 N% 7,86

*7,7-Dicyano-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-8-hydroxy-6-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,1-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2H-1,2-benzothiazin* (**65b**) unter Verwendung von *2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-thiazin-6-carbaldehyd* **5b**

Laufmittel: Cyclohexan : Essigester = 1 : 1

Ausbeute: 74 mg (48%, gelber Feststoff)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 1,94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,86, 2,92 (2d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ , C5-H), 3,10, 3,16 (2d, 1H,  $J = 19\text{Hz}$ , C5-H); 3,74-3,81 (1H, C6-H); 3,81, 3,83, 3,87 (3s, 9H,  $3\text{OCH}_3$ ); 5,19 (s, 1H, C8-H); 5,67 (s, 1H, C4-H); 6,84-7,39 (m, 7H, Ar-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 21,3; 33,2; 39,1; 45,9; 55,3; 56,0; 56,2; 66,6; 106,0; 111,2; 112,5; 112,8; 114,7; 119,2; 126,3; 127,7; 129,4; 142,9; 146,8; 149,6; 150,4; 160,2

## 7 Literatur

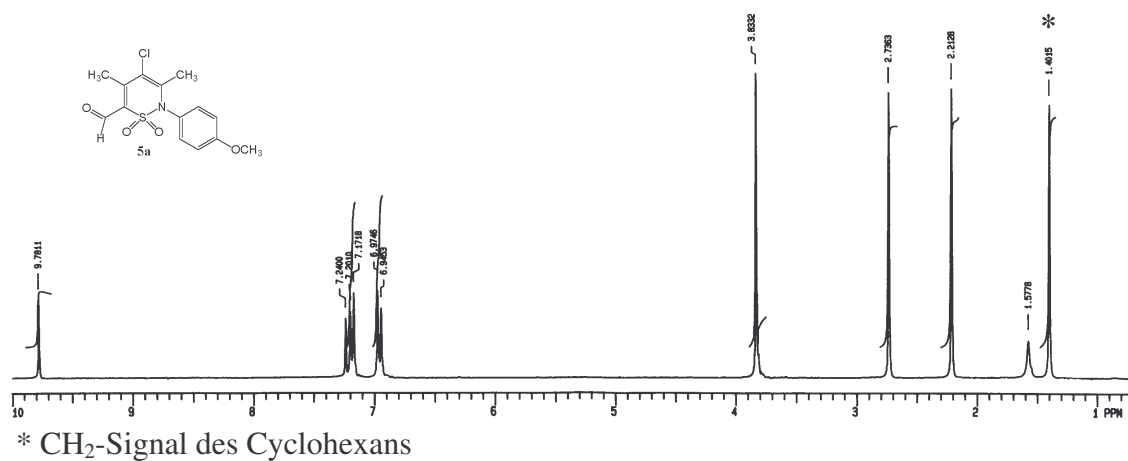
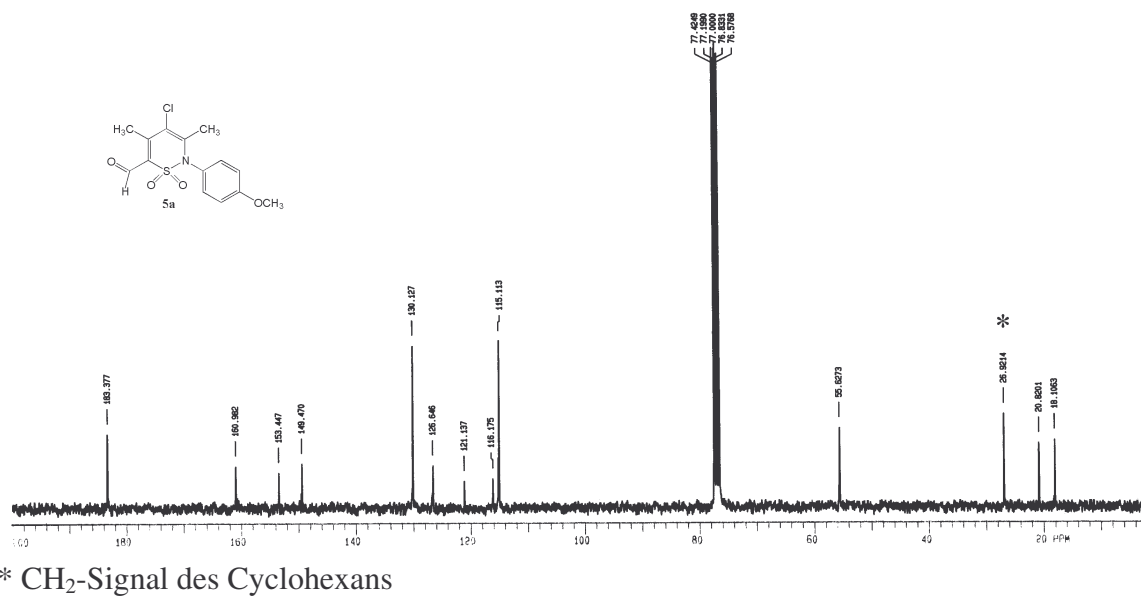
- [1] R. Radeaglia, E. Fanghänel: *Org. Magn. Res.* **1981**, 17, 10
- [2] R. Radeaglia, H. Mohammed, E. Fanghänel: *J. Prakt. Chem.* **1983**, 325, 1030
- [3] E. Fanghänel, H. Mohammed, A. M. Richter: *Z. Chem.* **1984**, 24, 403
- [4] H. Hasan, R. Radeaglia, E. Fanghänel: *J. Prakt. Chem.* **1990**, 332, 666
- [5] Patent: DD 236733; E. Fanghänel, H. Mohammed, A. M. Richter, R. Radeaglia: *J. Prakt. Chem.* **1985**, 327, 428
- [6] E. Fanghänel, R. Radeaglia, H. Mohammed, A. M. Richter: *J. Prakt. Chem.* **1984**, 326, 545
- [7] E. Fanghänel, H. Hasan, K. Voigt, K. Mielke, A. Ullrich, R. Radeaglia: *J. Prakt. Chem.* **1988**, 330, 142
- [8] E. Fanghänel, H. Hasan: *J. Prakt. Chem.* **1988**, 330, 323
- [9] E. Fanghänel, Th. Lochter: *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 37
- [10] J. D. Edwards, S. E. Mcguire, C. Higuite: *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3028
- [11] E. Fanghänel, H. Bartossek, Th. Lochter, U. Baumeister, H. Hartung: *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 277
- [12] E. Fanghänel, A. Hucke, T. Lochter, U. Baumeister, H. Hartung: *Synthesis* **1996**, 1375
- [13] E. Fanghänel, M. Werdofa, A. Hucke, T. Lochter: *Monatshefte für Chemie* **1998**, 129, 195
- [14] E. Fanghänel, H. Bartossek, U. Baumeister, H. Hartung: *Liebigs Ann. / Recueil* **1997**, 2617
- [15] H. Bartossek: *Dissertation*, 36, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenburg **1998**
- [16] E. Fanghänel, H. Bartossek, U. Baumeister, M. Biedermann, H. Hartung: *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, 35, 1449
- [17] H. Erdmann: *Liebigs Ann. Chem.* **1888**, 247, 306
- [18] T. M. Morel, P. E. Verkade: *Rec. Trav. Chem. Pays-Bas* **1949**, 68, 626
- [19] O. Dressel, R. Kothe: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2137
- [20] E. Fanghänel, H. Mohammed, Y. Keita, R. Radeaglia: *J. Prakt. Chem.* **1982**, 324, 353
- [21] B. Helferich, R. Dhein, K. Geist, H. Jünger, D. Wiehle: *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 646, 32
- [22] D. Lloyd, R. H. Mcdougall, D. R. Marshall: *J. Chem. Soc. C* **1966**, 780
- [23] H. A. Staab, F. Vögtle: *Chem. Ber.* **1965**, 98, 2701

- [24] Kentaro Hirai, Hirohiko Sugimoto, Teruyuki Ishiba: *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 253; und dort zitiere Literatur
- [25] Masato Satoh, Yoshinori Okamoto, Hiroyuki Koshio, Mitsuaki Ohta: *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44(7), 1412; und dort zitiere Literatur
- [26] Eur. Pat. Appl. **1990** EP 350131; Chem. Abs. **113**: 191405 (**1990**)
- [27] C. Preti, G. Tosi: *J. Coordination Chem.* **1979**, 8(4), 223; Chem. Abs. **90**: 196920 (**1979**)
- [28] C. Preti, G. Tosi: *J. Inorganic and Nuclear Chem.* **1979**, 41(2), 263; Chem. Abs. **91**: 101233 (**1979**)
- [29] L. M. Sharma, S. K. Tiwari: *Oriental J. Chem.* **1996**, 12(2), 189; Chem. Abs. **126**: 83646 (**1997**)
- [30] W. Häfliger, L. Revesz, R. Maurer, D. Roemer, H. H. Büscher: *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.* **1984**, 19, 149; Chem. Abs. **101**, 65548 (1984)
- [31] J. Lauridsen, T. Honore, P. Krogsgaard-Larsen: *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 668
- [32] E. Falch, P. Krogsgaard-Larsen, P. Jacobsen, A. Engesgaard, C. Braestrup, D. R. Curtis: *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.* **1985**, 20, 447
- [33] C. H. Eugster, G. F. R. Müller, R. Good: *Tetrahedron Letters* **1965**, 23, 1813
- [34] B. J. Wakefield, D. J. Wright: *Adv. Heterocycl. Chem.* **1979**, 25, 147, 203 ; S. A. Lang u. Y.-I. Lin, in A. R. Katritzky u. C. W. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6, 127, Pergamon Press, Oxford **1984**
- [35] E. Nakamura, K. Watanabe, M. Miyauchi, K. Fujimoto, J. Ide: *J. Antibiotics* **1990**, 43, 1122
- [36] P. G. Baraldi, M. Guarneri, S. Manfredini, D. Simoni, M. A. Tabrizi, R. Barbieri, R. Gambari, C. Nastruzzi: *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25, 279
- [37] E. A. Kuo, R. Westwood: EP 646578 (**1995**); Chem. Abs. **122**: 290846 (**1995**)
- [38] W. Schwab, J. Czech, K. Boslett: EP 769296 (**1997**); Chem. Abs. **126**: 325499 (**1997**)
- [39] S. Müllner, C. Dax: EP 821952 (**1998**); Chem. Abs. **128**: 176182 (**1998**)
- [40] H.-M. Eggenweiler, R. Jonas, M. Wolf, M. Gassen, T. Welge: DE 19953024 (**2001**); Chem. Abs. **134**: 357554 (**2001**)
- [41] M. C. Griffiths: *USAN and the USP Dictionary of Drug names*, Rockville, USA **1982**
- [42] C. Grundmann: In *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Bd. E5, Teil2, ab 1313, G. Thieme Verlag, Stuttgart; und dort zitiere Literatur
- [43] A. Alberola, L. F. Antolin, A. M. Gonzales, M. A. Laguna, F. J. Pulido: *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1035

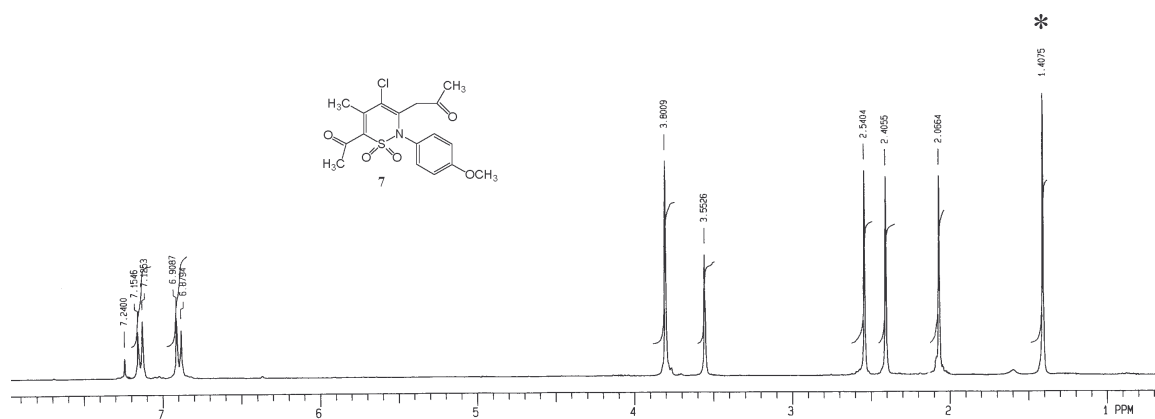
- [44] K. Gewald: *Z. Chem.* **1962**, 2, 305; K. Gewald, E. Schinke, H. Böttcher: *Chem. Ber.* **1966**, 99, 94
- [45] M. K. A. Ibrahim, A. H. H. Elghandour, B. El-Badry: *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1997**, 36, 612
- [46] T. Bacchetti, A. Alemagna, B. Danieli: *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2001
- [47] B. Helferich, R. Dhein, K. Geist, H. Jünger, D. Wiehle: *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 646, 45
- [48] J. Rocek: *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1954**, 19, 275
- [49] O. Hromatka, R. Pfister, P. Zeller, D. Binder (Hoffmann-La Roche, F., und Co. A.-G.): Ger. Offen 2537070, Chem. Abs. **85**: 63077 (**1976**)
- [50] O. Hromatka, R. Pfister, P. Zeller, D. Binder (Hoffmann-La Roche, F., und Co. A.-G.): Ger. Offen 2835760, Chem. Abs. **90**: 203568 (**1979**); Ger. Offen 2838851, Chem. Abs. **91**: 5233 (**1979**)
- [51] O. Bayer: In *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie* Bd. VII / 1, *Oxydation von Methylgruppen zur Aldehydgruppe*, 156, G. Thieme Verlag, Stuttgart
- [52] E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibl, W. Simon: „*Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*“ – 3. Aufl., 1. korr. Nachdr. Berlin, Springer, **1990**, H175
- [53] Autorenkollektiv: „*Organikum*“ -19., bearb. und erw. Aufl. – Leipzig; Berlin; Heidelberg: Barth, Dt. Verl. Der Wiss., **1993**, 371
- [54] R. D. Grant, C. W. Moody, Siu Chung Tsoj: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 15, 884
- [55] B. Loev, M. F. Kormendy, K. M. Snader: *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3531
- [56] D. Blondet, J. C. Pascal: *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2911
- [57] H. Bartossek, E. Fanghänel: *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 403
- [58] Kricka, Vernon: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1972**, 904
- [59] A. W. McCulloch, A.G. McInnes: *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 3569
- [60] J. Reisch, P. Nordhaus: *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28(1), 167
- [61] Shigeharu Tamada, Takafumi Fujioka, Hideniri Ogawa, Shuji Teramoto, Kazumi Kondo (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Japan): Jpn. Kokai Tokkyo Koho (**1989**) JP 01061470, Chem. Abs. **112**: 35887 (**1990**)
- [62] Hong Nie, Katherine L. Widdowson (Smithkline Beecham Corporation, USA): PCT Int. Appl. (**1998**): WO 9834929, Chem. Abs. **129**: 175645 (**1998**)
- [63] Fricke, Klaus: „*Neue Arzneimittel*“ **1995**, 310, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

- [64] H. Bartossek: *Dissertation*, 95, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg **1998**
- [65] M. Werdofa: *Dissertation*, 71, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg **1999**
- [66] I. Horner, K. Klüpfel: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 591, 87
- [67] B. Corson; W. Stoughton: *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, 50, 2828
- [68] H. G. Sturz, C. R. Noller: *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2949

## 8 Anhang

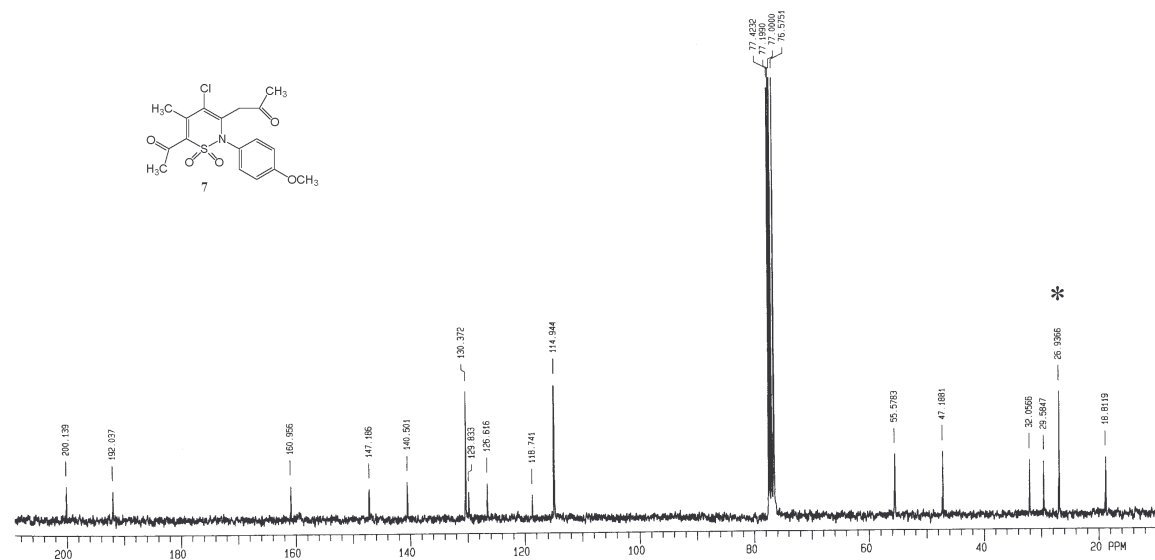
Abbildung A1  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **5a** ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  [ppm])Abbildung A2  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **5a** ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  [ppm])





\*  $\text{CH}_2$ -Signal des Cyclohexans

Abbildung A3  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung 7 ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  [ppm])



\*  $\text{CH}_2$ -Signal des Cyclohexans

Abbildung A4  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung 7 ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  [ppm])

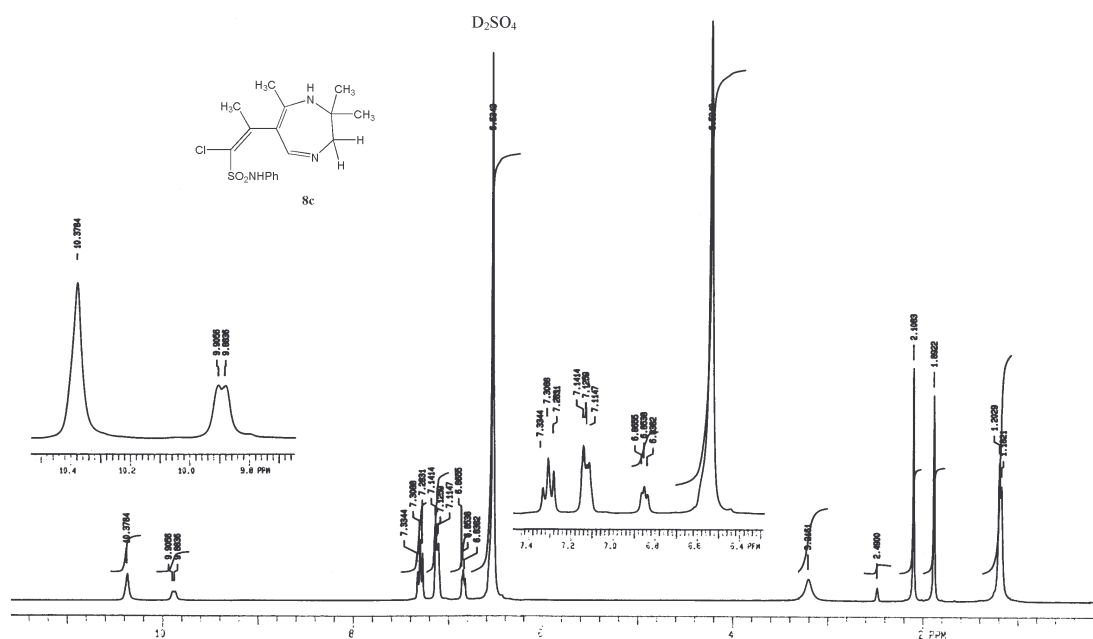


Abbildung A5 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **8c** (DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; δ [ppm])

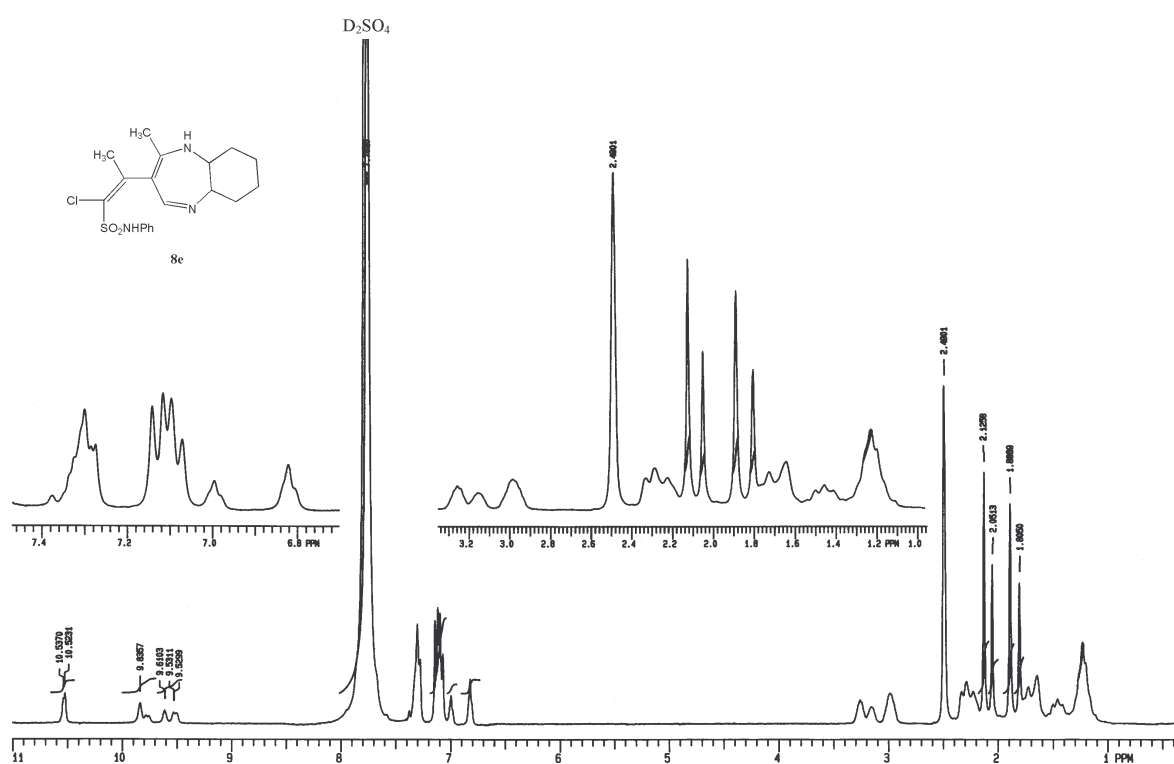


Abbildung A6 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **8e** (DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; δ [ppm])

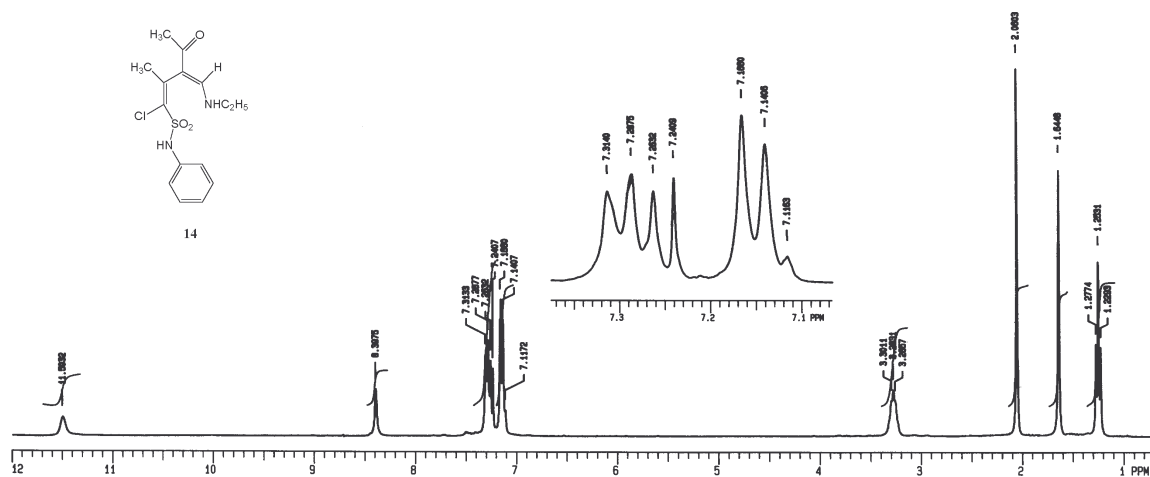


Abbildung A7 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung 14 (CDCl<sub>3</sub>; δ [ppm])

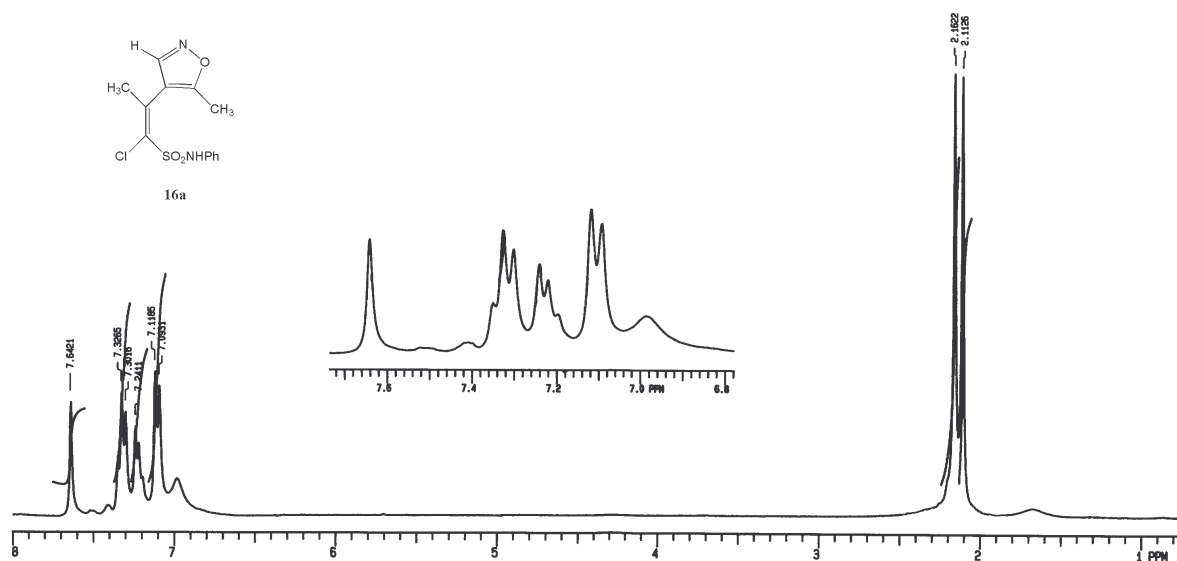


Abbildung A8 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung 16a (CDCl<sub>3</sub>; δ [ppm])

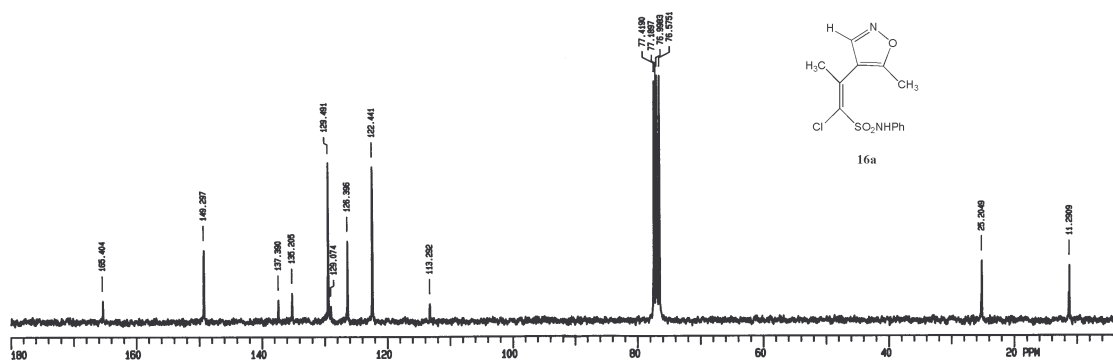


Abbildung A9  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **16a** ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  [ppm])

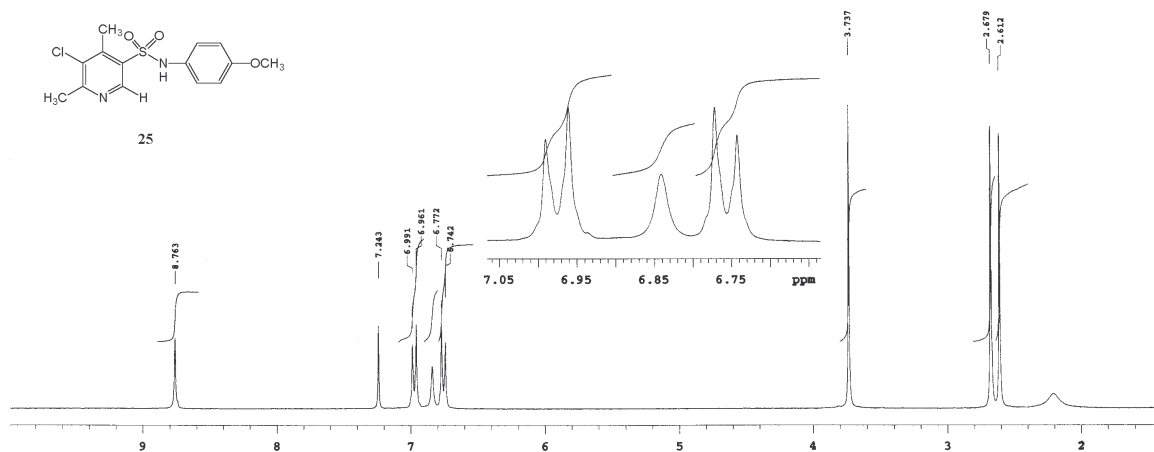
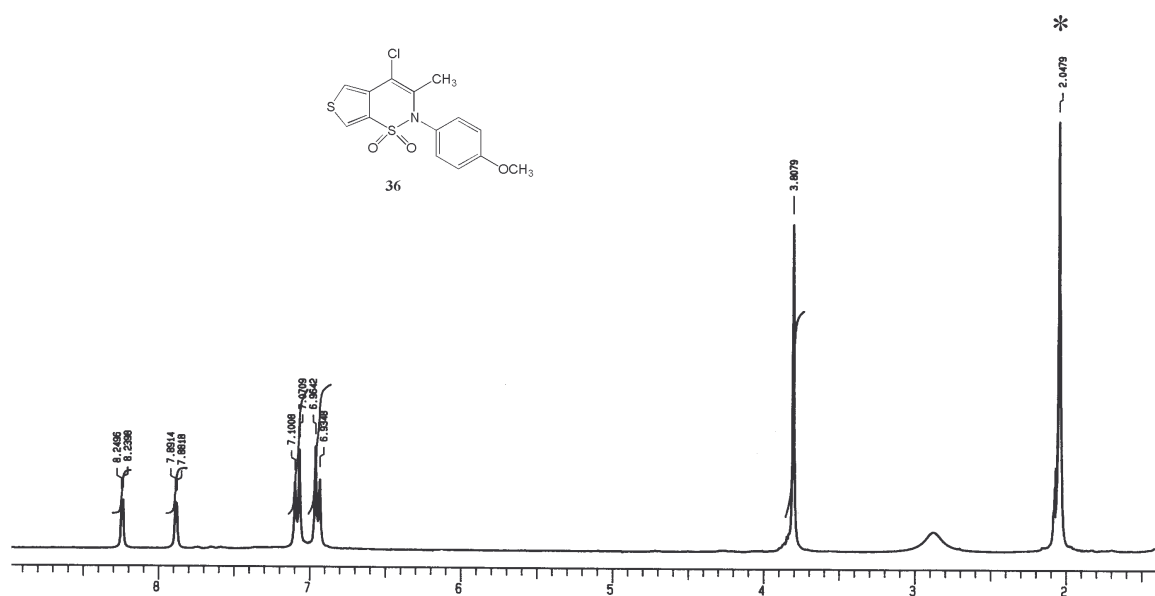


Abbildung A10  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **25** ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  [ppm])



\* Dabei überschneiden sich die Signale von CH<sub>3</sub> und Lösungsmittel

Abbildung A11 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **36** (Aceton-d<sub>6</sub>; δ [ppm])

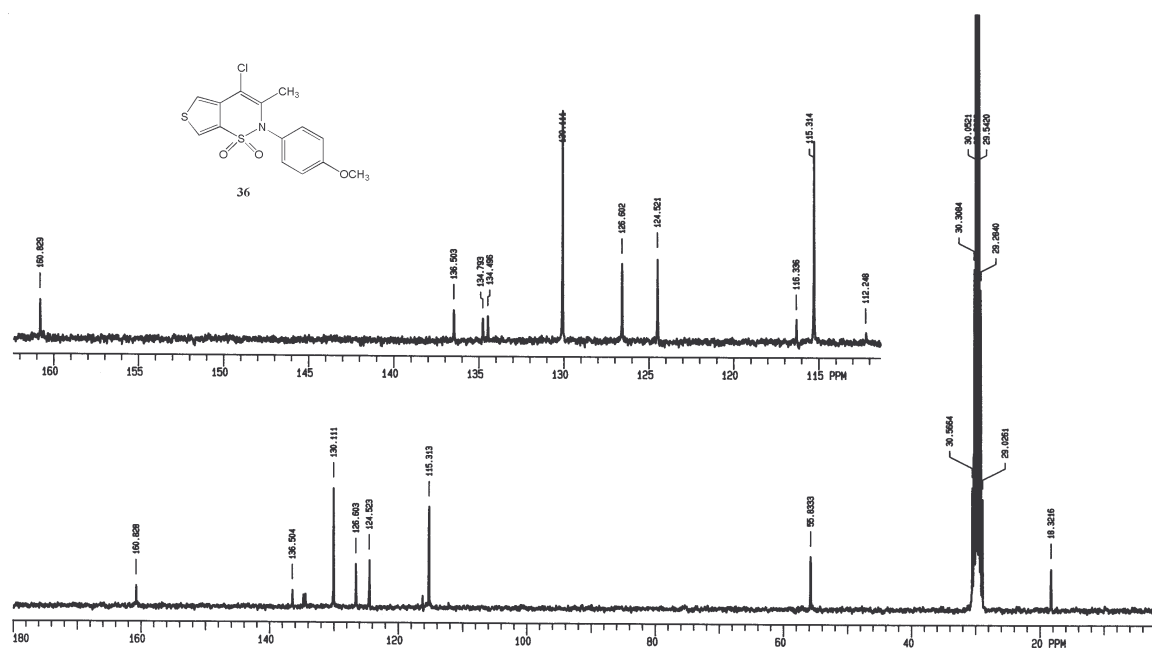


Abbildung A12 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **36** (Aceton-d<sub>6</sub>; δ [ppm])

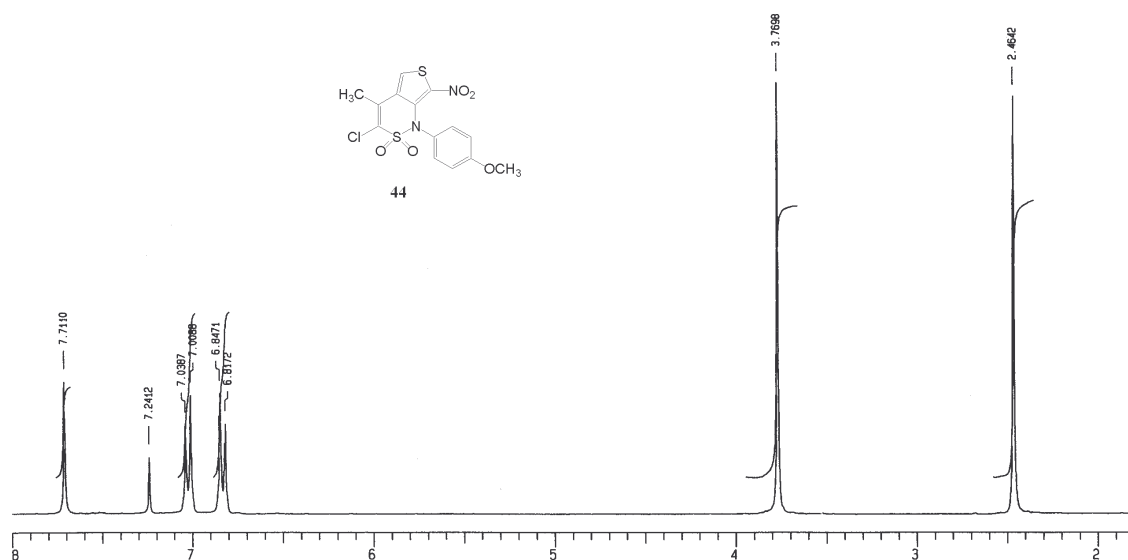


Abbildung A13  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **44** (CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  [ppm])

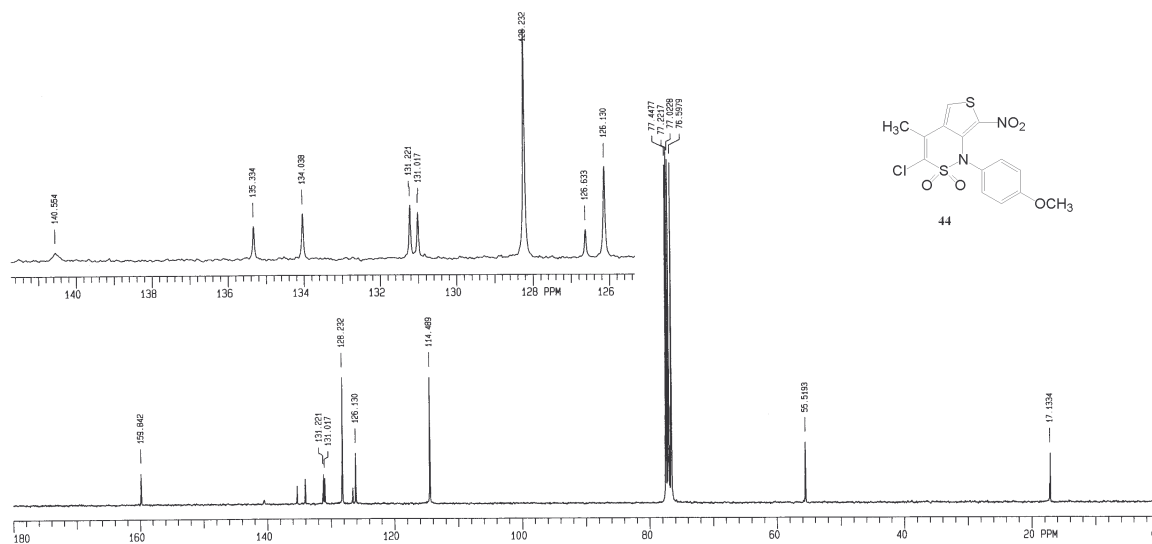
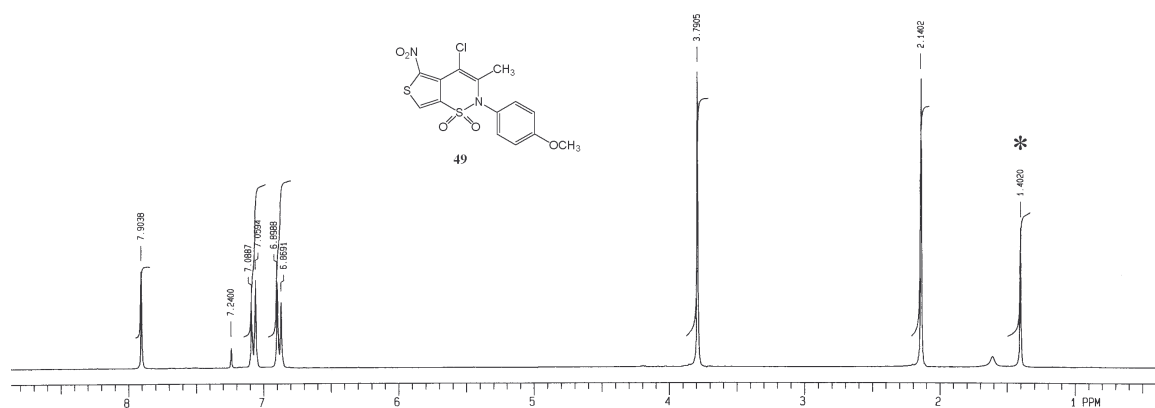
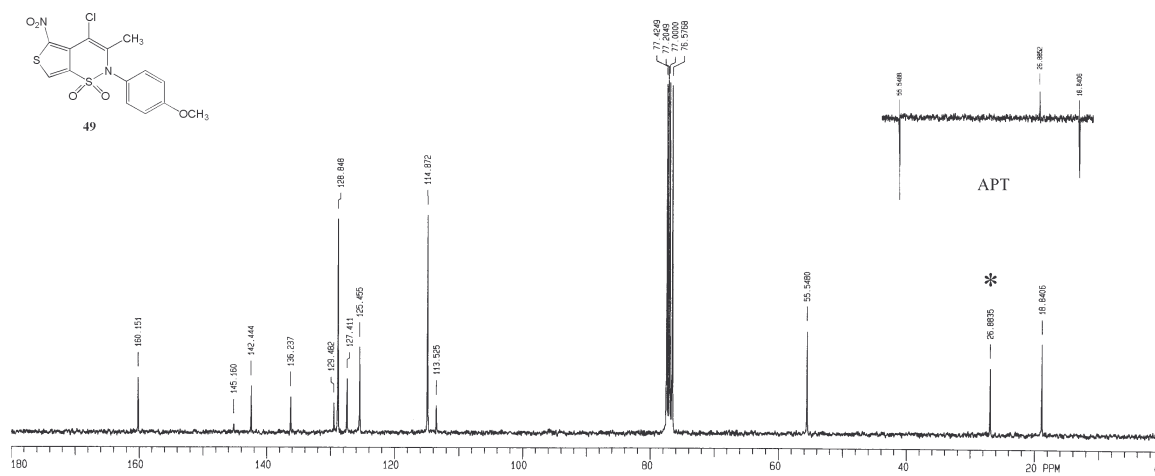


Abbildung A14  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **44** (CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  [ppm])



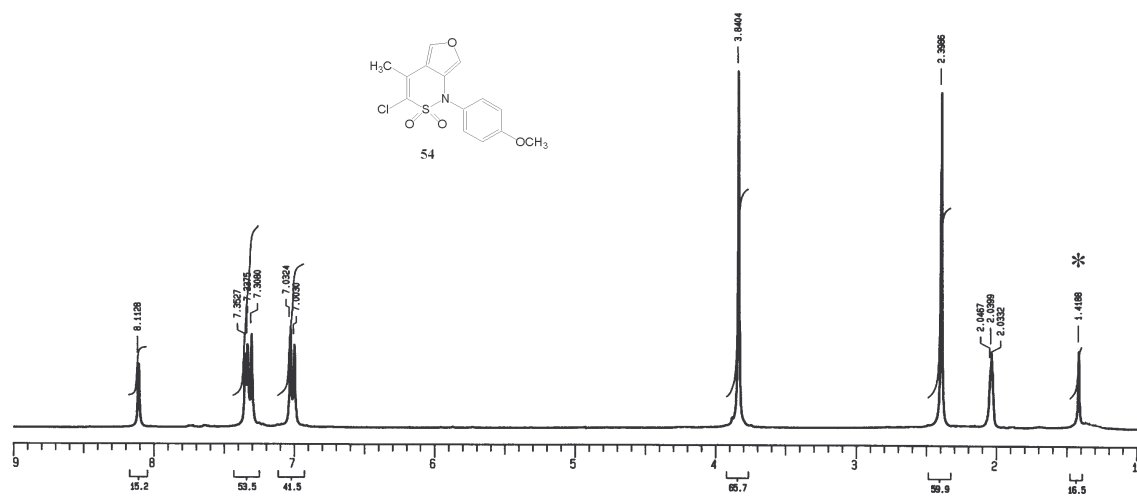
\*  $\text{CH}_2$ -Signal des Cyclohexans

Abbildung A15  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung 49 ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  [ppm])



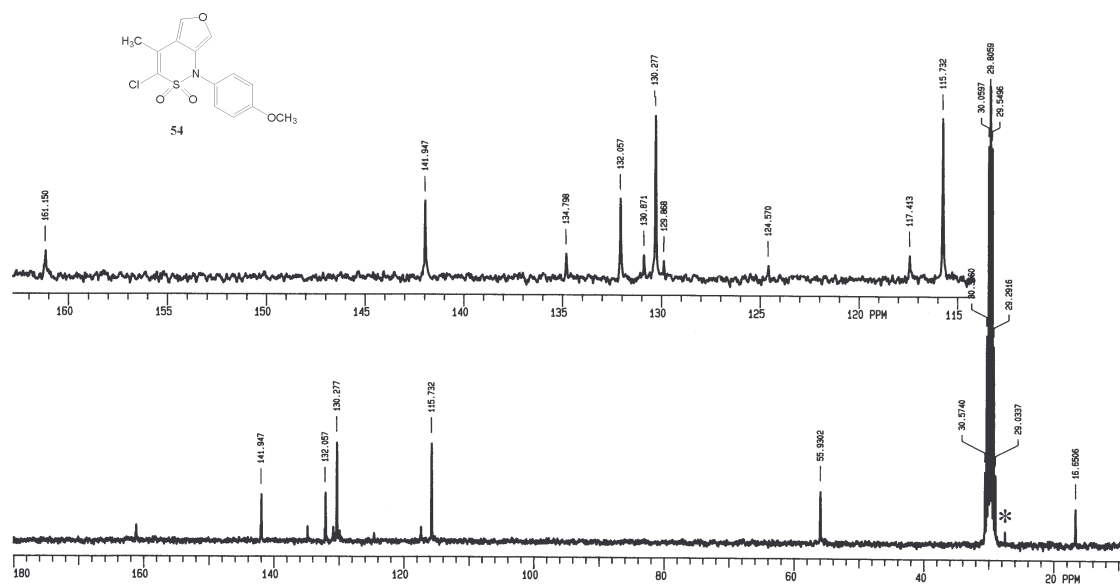
\*  $\text{CH}_2$ -Signal des Cyclohexans

Abbildung A16  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung 49 ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  [ppm])



\* CH<sub>2</sub>-Signal des Cyclohexans

Abbildung A17 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **54** (Aceton-d<sub>6</sub>; δ [ppm])



\* CH<sub>2</sub>-Signal des Cyclohexans

Abbildung A18 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **54** (Aceton-d<sub>6</sub>; δ [ppm])



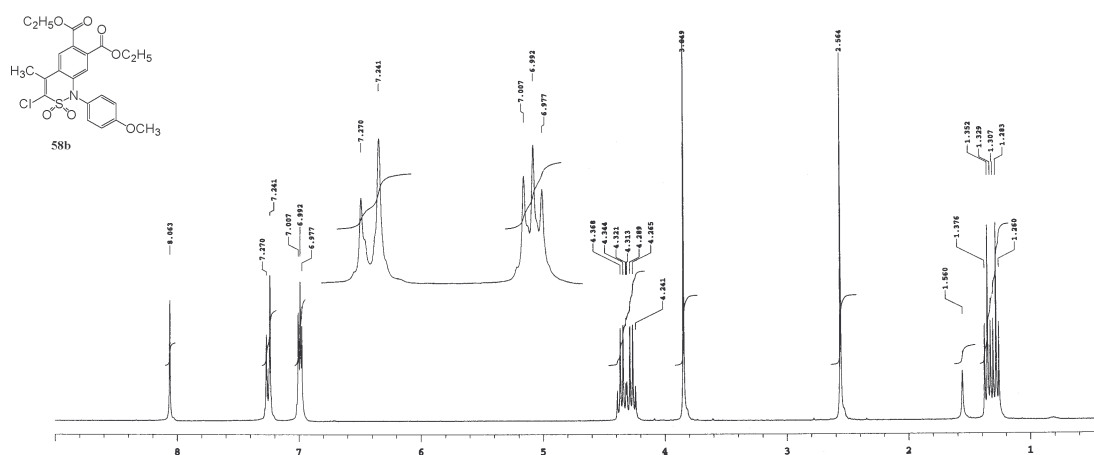


Abbildung A19 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung **58b** (CDCl<sub>3</sub>; δ [ppm])

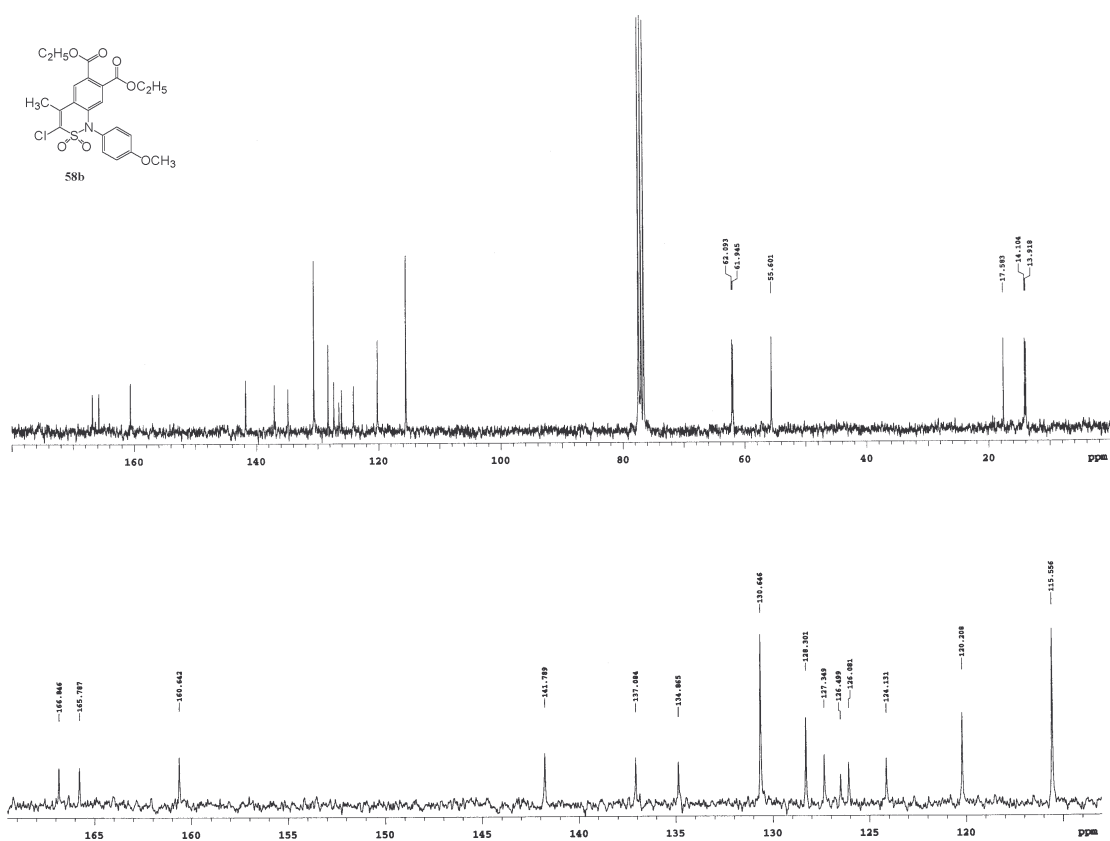


Abbildung A20 <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Verbindung **58b** (CDCl<sub>3</sub>; δ [ppm])

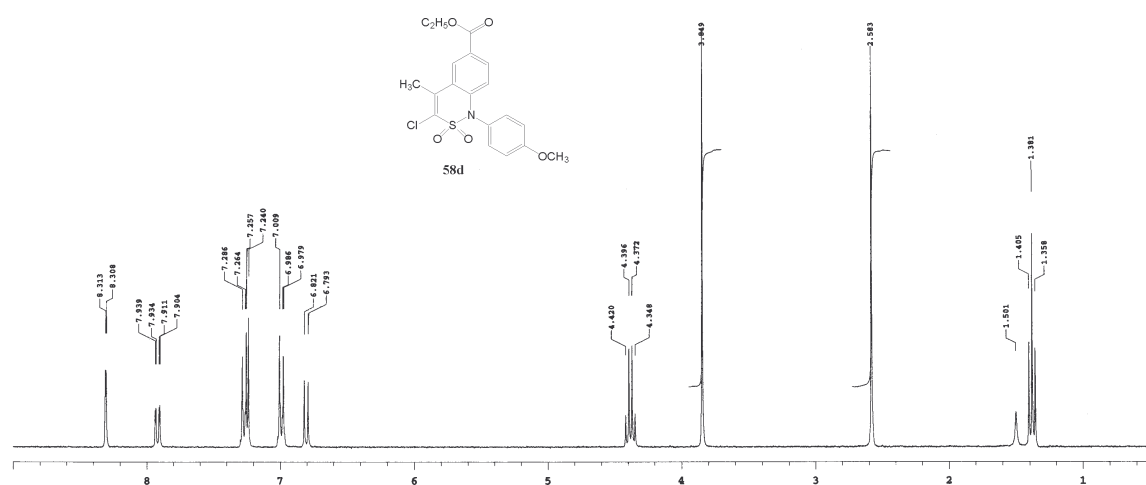


Abbildung A21  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **58d** ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  [ppm])

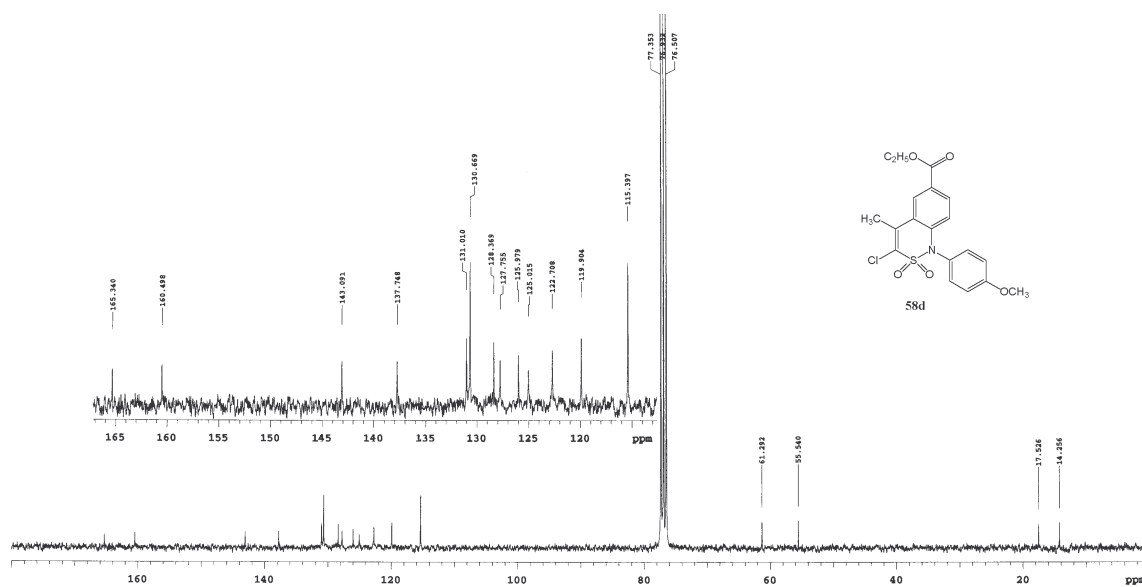


Abbildung A22  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **58d** ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  [ppm])

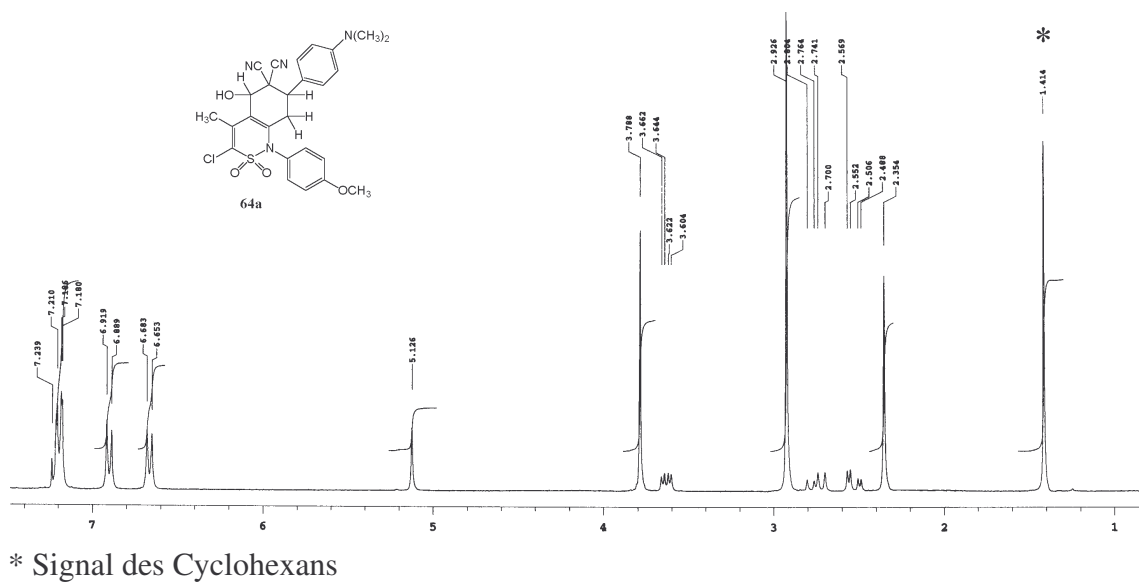


Abbildung A23  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **64a** ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  [ppm])

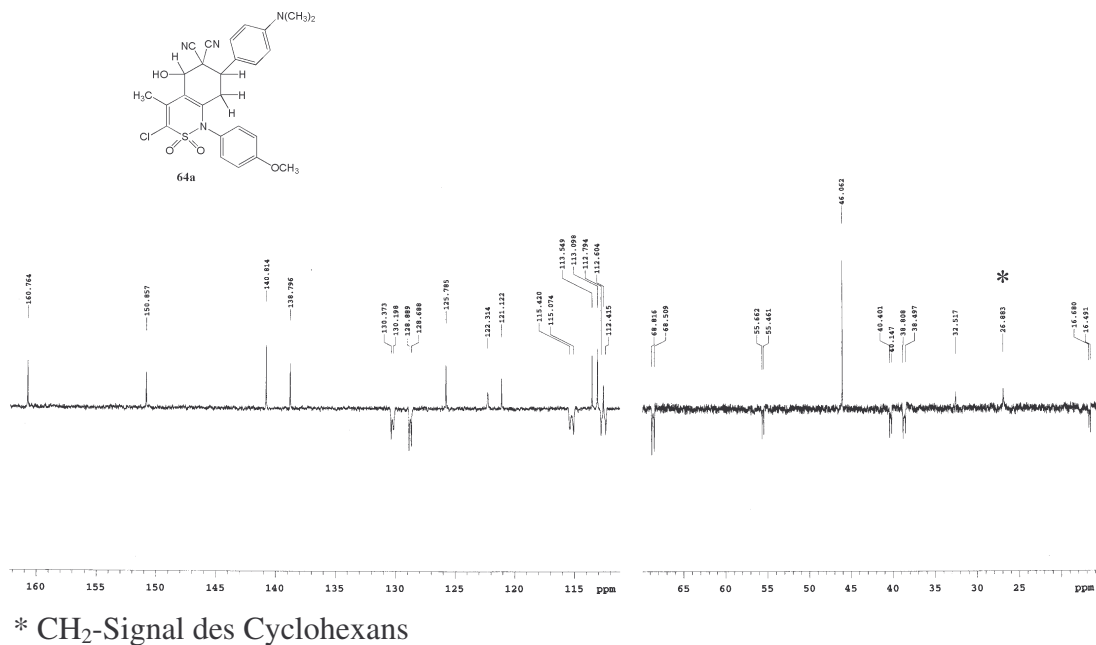
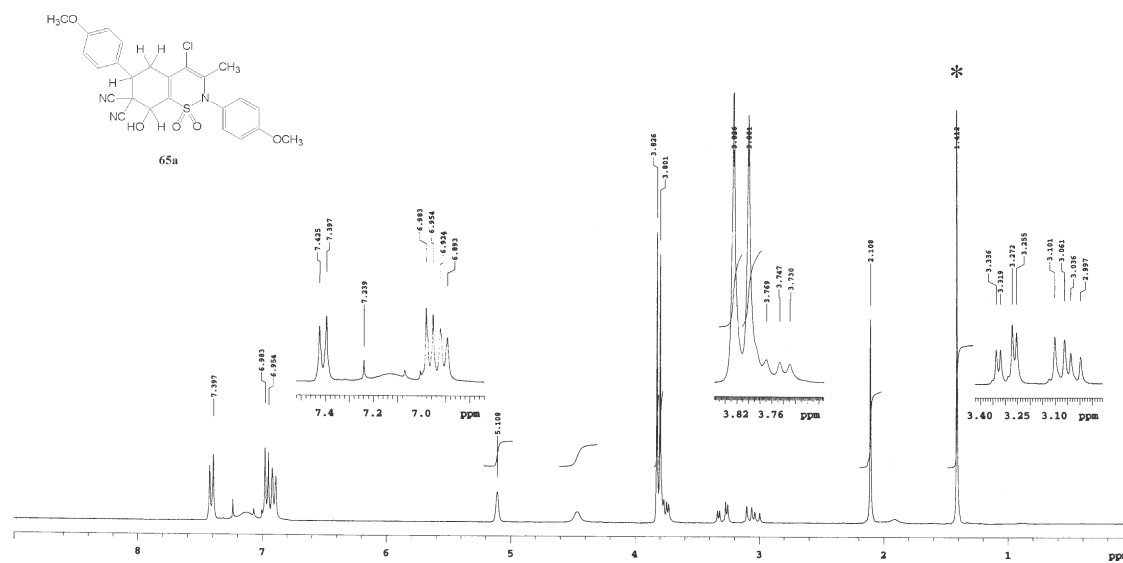
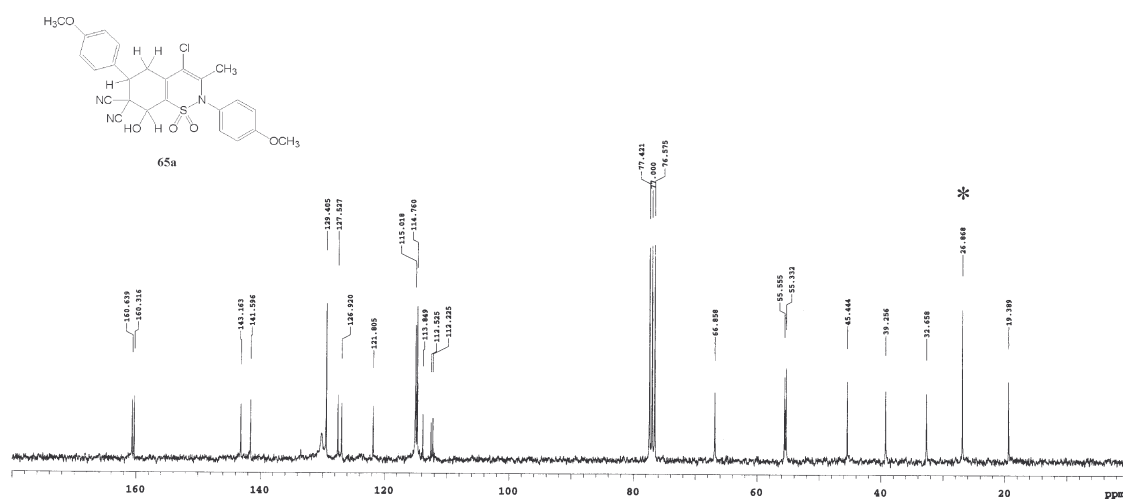


Abbildung A24  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **64a** ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  [ppm])



\* Signal des Cyclohexans

Abbildung A25  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **65a** ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  [ppm])



\*  $\text{CH}_2$ -Signal des Cyclohexans

Abbildung A26  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **65a** ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  [ppm])

Ich möchte Herrn Prof. Dr. E. Fanghänel für die interessante Themenstellung, für viele wertvolle Hinweise und Diskussionen, für sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit und die jederzeit gewährte Unterstützung herzlich danken.

Weiterhin danke ich der gesamten Arbeitsgruppe für die hilfreiche Zusammenarbeit und ein freundschaftliches Arbeitsklima, besonders jedoch Herrn Werdofa und Frau Bunk für die Synthese einiger Ausgangsstoffe und die freundliche Unterstützung.

Ich möchte mich bei Herrn Dr. Otto der Firma Filmotec GmbH Wolfen für die Klarhalter-Untersuchungen an AgX-Emulsionen bedanken.

Außerdem gilt mein Dank folgenden Mitarbeitern für die Analyse der synthetisierten Verbindungen:

Frau E. M. Lattka, Herrn Dr. Scholz, Frau R. Flächsenhaar und Dr. Ströhl (NMR-Spektren)

Frau G. Hoffmann (Elementaranalysen)

Frau E. Berthold (IR-Spektren)

Herrn Dr. R. Kluge (EI-MS-Spektren)

Frau U. Lammel (Polarimetrie)

# Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit unter Benutzung der angegebenen Hilfsmittel selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt habe. Wörtliche bzw. inhaltliche Zitate wurden durch Quellenangabe kenntlich gemacht.

Bai Zhenlin

Berlin, den 05.01.2004

# Lebenslauf

Familienname	Bai	
Vorname	Zhenlin	
Geburtsdatum	09.12.1965	
Geburtsort	Henan, China	
Familienstand	verheiratet	
1973-1978	Grundschule	in Tanghe, Henan, China
1978-1980	Oberschule	in Tanghe, Henan, China
1980-1983	Abitur	in Tanghe, Henan, China
1983-1987	Bachelor-Grad	an der Pädagogischen Universität Henan, China
1987-1990	Master-Grad	an der Shanxi Universität, China
1990-1992	Mitarbeiter	China Lucky Film Co.
1993-1999	Projektleiter	China Lucky Film Co.
06.1999-12.1999	Fortbildung	an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
01.2000-03.2000	Hilfskraft	an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Beginn der Doktorarbeit im Institut für Organische Chemie unter Anleitung von Prof. Dr. E. Fanghänel
04.2000-09.2001	Mitarbeiter	an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
10.2001-heute	Mitarbeiter	an der Freien Universität Berlin, Institut für Pharmazie

Berlin, den 05.01.2004