DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 259 624 A1

4(51) C 07 D 279/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

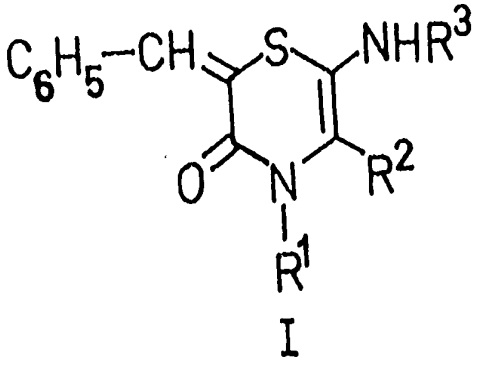
(21) WP C 07 D / 301 749 3 (22) 13.04.87 (44) 31.08.88

(71) Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, 4010, DD
(72) Rudorf, Wolf-Dieter, Doz. Dr. Dipl.-Chem.; Schwarz, Ralf, Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten 2H-1,4-Thiazin-3(4H)-onen

(55) 2H-1,4-Thiazin-3(4H)on, Zwischenprodukt, organische Synthese; biologisch aktive Substanz, Phenylpropionsäureamid, Isothiocyanat, Natriumamid, Natrium-tert. Amylat, Natriumhydrid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 2H-1,4-Thiazin-3(4H)-onen der allgemeinen Formel I. Sie können als Zwischenprodukte für organische Synthesen und für die Herstellung biologisch aktiver Substanzen Anwendung finden. Erfindungsgemäß werden N,N-disubstituierte Phenylpropionsäureamide mit Isothiocyanaten in Gegenwart einer Base – Natriumamid, Natrium-tert. Amylat, vorzugsweise jedoch Natriumhydrid – in einem dipolaren, aprotischen Lösungsmittel (insbesondere Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid) umgesetzt. Formel I



I

4 Seiten

ISSN 0433-6461

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2H-1,4-Thiazin-3(4H)-onen der allgemeinen Formel I, in der R^1 eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl oder Hetarylgruppe, R^2 eine Ester-, Keto-Nitril-, Nitro- oder Sulfonylgruppe und R^3 eine Aryl- oder Hetarylgruppe bedeuten, **gekennzeichnet dadurch,** daß N,N-disubstituierte Phenylpropionsäureamide der allgemeinen Formel II, in der R^1 und R^2 die gleiche Bedeutung haben wie in Formel I, mit Isothiocyanaten der allgemeinen Formel III, in der R^3 die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, in Gegenwart einer Base in einem dipolaren, aprotischen Lösungsmittel zur Reaktion gebracht werden.
2. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß als Base Natriumamid, Natrium-tert. Amylat, vorzugsweise jedoch Natriumhydrid, Verwendung findet.
3. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß als dipolare, aprotische Lösungsmittel insbesondere Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid benutzt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 2H-1,4-Thiazin-3(4H)-onen der allgemeinen Formel I, in der R^1 eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Hetarylgruppe, R^2 eine Ester-, Keto-, Nitril-, Nitro- oder Sulfonylgruppe und R^3 eine Aryl- oder Hetarylgruppe bedeuten. Substituierte 2H-1,4-Thiazin-3(4H)-one sind Zwischenprodukte für organische Synthesen. Sie können für die Herstellung biologisch aktiver Substanzen sowohl auf dem Arzneimittelsektor als auch auf dem Gebiet der Phytopharmaka Anwendung finden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Derartig substituierte 2H-1,4-Thiazin-3(4H)-one sind bisher noch nicht beschrieben worden. Bekannt ist, daß 2H-1,4-Thiazin-3(4H)-one mit sehr unterschiedlichem Substituentenmuster entweder aus α-Halogencarbonylverbindungen durch Umsetzung mit Mercaptoacetamiden (G.V.Rao, K.Szabo, D.W.Grisley, Jr., Synthesis **1972**, 136; G. de Stevens, A.Halamandaris, L.Dorfman, J. Amer. Chem. Soc. **80** [1958]m, 5198) oder durch Umlagerung von 1-Alkyl-2-iodmethylthiazoliumiodiden (M.Hojo, R.Masuda, S.Kosaka, K.Nagase, Synthesis **1979**, 272) herstellbar sind. Nach den bisher bekannten Verfahren sind diese neuen Verbindungen jedoch nicht erhältlich.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die einfache Herstellung dieser Verbindungen auf der Basis von leicht zugänglichen Ausgangsprodukten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, substituierte 2H-1,4-Thiazin-3(4H)-one nach einem einfachen Verfahren herzustellen. Erfindungsgemäß werden substituierte 2H-1,4-Thiazin-3(4H)-one der allgemeinen Formel I hergestellt, indem N,N-disubstituierte Phenylpropionsäureamide der allgemeinen Formel II, in der R^1 und R^2 die gleiche Bedeutung haben wie in Formel I, mit Isothiocyanaten der allgemeinen Formel III, in der R^3 die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, in Gegenwart einer Base — Natriumamid, Natrium-tert. Amylat, vorzugsweise jedoch Natriumhydrid — in einem dipolaren, aprotischen Lösungsmittel zur Reaktion gebracht werden. Als Lösungsmittel eignen sich insbesondere Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Die Umsetzungen laufen ohne weitere Wärmezuführung ab. Nach Beendigung der Reaktion wird mit Eiswasser hydrolysiert und mit verdünnter Mineralsäure angesäuert. Gleichung 1 veranschaulicht das erfindungsgemäße Verfahren, nach dem beispielsweise die Verbindungen der Tabelle 1 herstellbar sind.

Ausführungsbeispiele

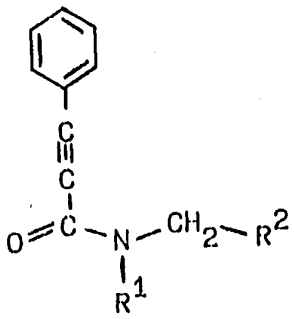
Beispiel 1:
2H,4H-6-Anilino-2-benzyliden-3-oxo-4-phenyl-1,4-thiazin-5-carbonsäuremethylester
2,93g N-(Methoxycarbonyl-methyl)-N-phenyl-phenylpropionsäureamid und 1,35g Phenylisothiocyanat werden in 50ml absolutem Dimethylformamid gelöst und unter Rühren portionsweise mit 0,24g Natriumhydrid versetzt. Nach 4 Stunden hydrolysiert man mit 300ml Eiswasser und versetzt mit 10proz. Salzsäure bis $pH = 6$. Der gebildete Feststoff wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 65%; Schmp.: 204–206°C

Beispiel 2:
2H,4H-6-Anilino-2-benzyliden-4-methyl-3-oxo-1,4-thiazin-5-carbonitril
1,98 g N-Cyanmethyl-N-methyll-phenylpropiolsäureamid und 1,35 g Phenylisothiocyanat werden in 50 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und unter Rühren portionsweise mit 0,24 g Natriumhydrid versetzt. Aufgearbeitet wird analog Beispiel 1.
Ausbeute: 80%; Schmp.: 130–131°C

Tabelle 1 Substituierte 2H-1,4-Thiazin-3(4H)-one I

I	R^1	R^2	R^3	Ausbeute [%]	Schmp. [°C] (umkrist. aus)
Ia	C_6H_5–	–$COOCH_3$	C_6H_5–	65	204–206
Ib	C_6H_5–	–$COOC_2H_5$	C_6H_5–	68	201–202 (Benzen/Pentan)
Ic	C_6H_5–	–$COOCH_3$	3-CH_3-C_6H_4–	70	177–178 (C_2H_5OH)
Id	C_6H_5–	–$COOCH_3$	4-CH_3-C_6H_4–	65	185–187 (C_2H_5OH)
Ie	C_6H_5–	–$COOC_2H_5$	4-CH_3-C_6H_4–	72	180–181 (C_2H_5OH)
If	CH_3–	–CN	C_6H_5–	80	130–131 (C_2H_5OH)

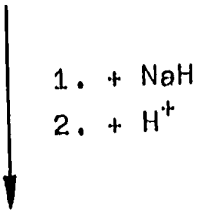
Gleichung 1

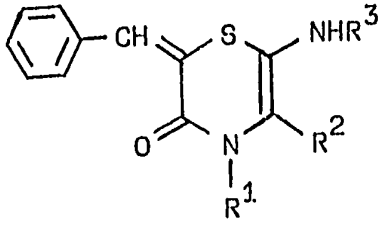


II

+ $R^3-N=C=S$

III





I