

# 2*H*-1,2,3-Benzotiadiazin-1,1-dioxidok előállítása, redukciós és alkilezési reakcióik. Egy érdekes mezoionos vegyületcsalád szintézise

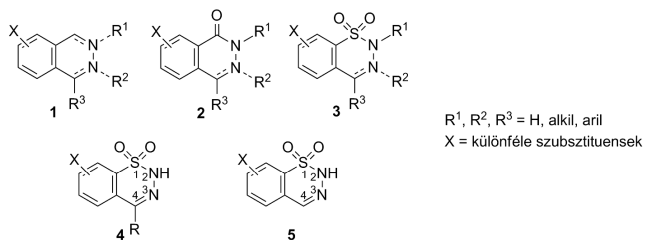
PORCS-MAKKAY Márta,\* PANDUR Angéla, SIMIG Gyula és VOLK Balázs

Egis Gyógyszergyár Zrt., Keresztúri út 30–38, 1106 Budapest, Magyarország

## 1. Bevezetés

Számos publikáció és szabadalmi bejelentés foglalkozik a ftalazin (1), valamint a ftalazinon (2) alapvázat tartalmazó vegyületek biológiai hatásaival (1. ábra). Az 1 általános képletű vegyületek ismert parazita ellenes szerek,<sup>1</sup> az AMPA/kainát receptor allosztérikus modulátorai<sup>2</sup> és foszfodieszteráz-4 (DPE-4) inhibitorok.<sup>3</sup> Alkalmazhatóak továbbá a protein-kináz által közvetített betegségek<sup>4</sup> és a depresszió kezelésében.<sup>5</sup> A 2 általános képletű

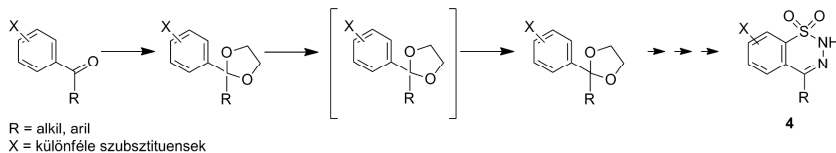
analogonjaik esetében is nagyszámú farmakológiai és terápiás hatást említenek meg az irodalomban, a poli(ADP-ribóz) polimeráz (RARP) gátlástól<sup>6,7</sup> a gyulladásgátló hatásig.<sup>8</sup> A vegyületcsalád más képviselői pedig sejtvédő tulajdonságukról,<sup>9</sup> illetve antiallergiás hatásukról<sup>10</sup> ismertek. Az említett vegyületekhez hasonló szerkezetű 1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxid család (3) néhány ismert tagja CRTH-2 antagonistá,<sup>7</sup> illetve baktérium- és gombaölő hatású szer.<sup>11</sup>



1. Ábra. Az irodalomból ismert ftalazin (1), ftalazinon (2) és 1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxid (3–5) vegyületcsaládok.

Az 1 és 2 vegyületcsaládok képviselőinek a szintézise jól dokumentált,<sup>12</sup> ezzel szemben a 3–5 (1. ábra) vegyületek előállítására és kémiájára vonatkozó irodalom meglehetősen szegényes. Az 5 (X=H)<sup>13</sup> vegyületen kívül, az irodalomban csak néhány olyan 4 képletű vegyületet említenek, amelyek a 4 helyzetben amino,<sup>14</sup> hidrazino<sup>15</sup> vagy fenil<sup>16</sup> szubsztituenset hordoznak. Ugyanakkor az 5 (X=H) vegyületen kívül, a 4-es helyzetben szubsztituátlan, az aromás gyűrűn viszont különféle módon funkcionálizált származékok (5, X≠H) ismeretlenek az irodalomban.

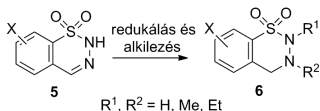
Kutatásaink során korábban már foglalkoztunk olyan, potenciálisan anxiolitikus hatású 2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxid származékokkal, amelyekben a 4 helyzetben alkil (4, R=alkil),<sup>17</sup> illetve aril (4, R=Ph vagy szubsztituált Ph) csoport van. Egy széles körben általánosítható eljárást dolgoztunk ki a 4 (R=alkil, aril) célvegyületek előállítására. Aceto- és benzofenonokból nyert 1,3-dioxolánok *ortho*-litiált származékainak klórszulfonálásával kaptunk azokat az *ortho*-klórszulfonil ketálokat, amelyekből a ketál hidrolízisét követő hidrazinos gyűrűzárással jutottunk 4 (R=alkil, aril) vegyületekhez (2. ábra).<sup>18,19</sup>



2. Ábra. 4-Alkil és 4-aril-2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidok előállítása.

\* Tel: +36204433740; e-mail: porcs-makkay.marta@egis.hu

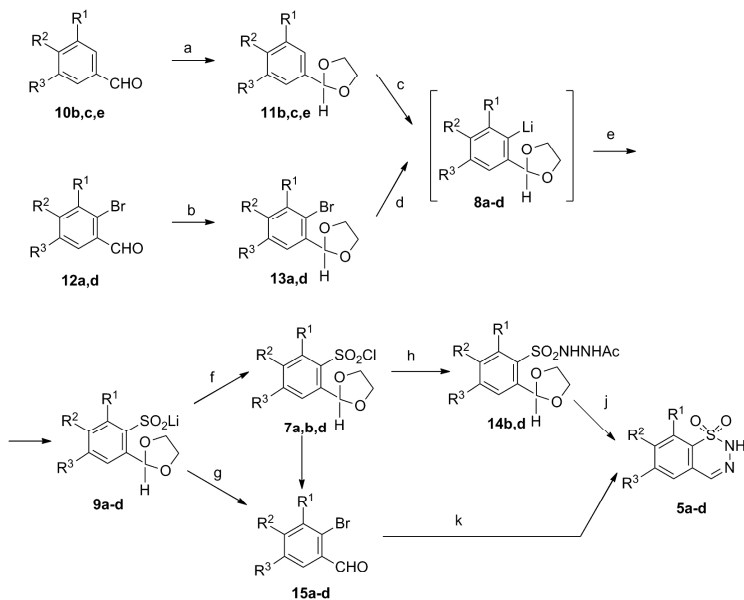
Az Egis Gyógyszergyárban a központi idegrendszerre ható (CNS) anyagok kutatása során célul tűztük ki **5** képletű vegyületek és ezekből a megfelelő telítetlen és telített származékok, valamint ezen vegyületek nitrogénes szubsztituált származékainak előállítását.<sup>20</sup> A 2 és 3 helyzetű nitrogének metil-, illetve etil-jodiddal történő alkilezésével (3. ábra, **6**) annak a lehetőségét vizsgáltuk, hogyan lehet ezekben a helyzetekben sokkal bonyolultabb szerkezetű, potenciálisan CNS hatást hordozó funkciócsoportokat [pl. ( $\omega$ -dialkylamino)alkil] beépíteni.<sup>21,22</sup> Jelen közleményünkben ezen kutatási eredményeinkről számolunk be.



**3. Ábra.** A 2H-1,2,3-benzotiazidin-1,1-dioxidok redukciójával, alkilezésével előállított 3,4-telített 2,3-dialkyl származékok.

## 2. Eredmények

Elsődleges célunk tehát a 4 helyzetben szubsztituátlan 2H-1,2,3-benzotiazidin-1,1-dioxidok (**5**) szintézisének kidolgozása volt. Az **5** vegyületek egyetlen ismert képviselőjének (**5**, X=H)<sup>13b</sup> kulcsintermediere a nátrium 2-formil-benzolszulfonát, amely a 2-metil-benzolszulfonsav oxidációjával<sup>23</sup> vagy a 2-klór-benzaldehid nátrium-szulfittal történő nukleofil szubsztitúciójával<sup>24</sup> állítható elő. Mivel egyik módszer sem általánosítható más aromás szubsztitúciós mintázatok esetén, alternatív utat kellett keresnünk. A legígéretesebbnek az az eljárás tűnt, amely során különféle szubsztituenseket hordozó benzaldehidekből kiindulva, a formil funkciót egy utólag könnyen eltávolítható védőcsoporttal olyan szubsztituenssé alakítjuk, amely lítálási reakcióban *orto* irányító csoportként működik, és így az *orto*-lítált származék klórszulfonálásával juthatunk a kulcsintermedierekhez. Amennyiben a kiindulási benzaldehid szubsztituensei nem tettek lehetővé hatékony irányított *orto*-lítálást, megfelelően védett *orto*-bróm-benzaldehidben bróm-lítium cserét végeztünk.



**4. Ábra.** Reagensok és reakciókörülmények: (a)  $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ , toluol, forralás, 6–12 óra, 84–100%; (b)  $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ , toluol, forralás, 5 óra, 90%; vagy MW, 2 óra, 77%; (c,d) BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; (e)  $\text{SO}_2$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ -ről szobahőmérsékletre, 69–100% **11** vagy **13** vegyületekre számolva; (f)  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , hexán,  $-5$  és  $0^\circ\text{C}$  között, 1 óra, 74–98%; (g) 1. lépés:  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , hexán,  $-5$  és  $0^\circ\text{C}$  között, 1,5 óra; 2. lépés:  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ , szilikagél, szobahőmérséklet, 3 h, 32–78% **11c** vegyületre számolva; (h)  $\text{H}_2\text{N-NHAc}$ , IPA,  $0^\circ\text{C}$ -ről szobahőmérsékletre, 2–12 óra, 76–96%; (i)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ , szobahőmérséklet, 20–30 óra, 54–88%; (j) 10%-os vizes HCl, forralás, 2,5–3 óra, 56–87%; (k)  $\text{N}_2\text{H}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF, szobahőmérséklet vagy forralás, 1–2 óra, 20–89%.

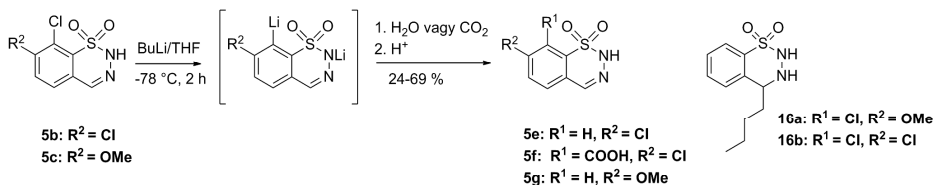
Az egyes vegyületek szintézisének meghatározó lépéseit az 1. Táblázatban foglaltuk össze.

1. Táblázat. A vegyületek szintézisének meghatározó lépései:

5, 6, 8-15	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	A szintézis meghatározó lépései
a	H	H	H	b, f, i
b	Cl	Cl	H	a, f, h vagy a, f, i
c	Cl	OMe	H	a, g
d	H	H	OMe	b, f, h vagy b, f, i
e	H	Cl	H	Alternatív eljárás (lásd 5. ábra)

Eszerint a **10** benzaldehideket etilénlikollal forralva toluolban *p*-toluolszulfonsav jelenlétében a megfelelő **11** jelű 1,3-dioxolánokká alakítottuk át (4. ábra). Hasonlóan jártunk el, amikor **12** *ortho*-brómbenzaldehidekből indultunk ki, adott esetben mikrohullámú reaktorban dolgozva,<sup>29</sup> **13** acetátokat állítottuk elő. A **12a** brómszarmazék alkalmazását az indokolta, hogy irodalmi példák a 2-fenil-1,3-dioxolán<sup>30</sup> (**11a**) sikertelen litiálásáról számoltak be,<sup>31</sup> amit saját kísérleteink is igazoltak. A **12d** brómvegyületre azért volt szükségünk, mert csak bróm-lítium cserével juthattunk a kívánt **5d** termékhez. A 2-(3-metoxi-fenil)-1,3-dioxolán litiálása várhatóan a két szubsztituens között, a kétszeresen aktívalt pozícióban játszódik le.<sup>31</sup>

A **11** és **13** acetólok tetrahidrofuranban (THF) butil-lítiummal (BuLi) végrehajtott litiálása, majd az aril-lítium kéndioxiddal történő reakciója a **9** lítium-szulfinát sókat eredményezte, amelyek szulfuril-kloriddal reagáltatva a megfelelő benzolszulfonil-klorid szarmazékká alakítottunk. Ezt az oxidatív klórozást és azt követően a reakcióelegy feldolgozását az esetek egy részében a védőcsoport megtartásával tudtuk végrehajtani, így **7a,b,d** vegyületeket nyertünk ki. A 2,3-diklór (**7b**) és 4-metoxi (**7d**) közti-termékeket acetyl-hidrazinnal reagáltattuk 2-propanolban (IPA), így a **14b** és **14d** szulfonil-acetohidrazonokat kaptuk. Savas forralással egy-lombikos reakcióban játszódtunk le az acetál védőcsoport eltávolítása, a deacetilézés, valamint a gyűrűzárás, **5b** és **5d** célvegyületeket eredményezve.



5. Ábra. Alternatív eljárás a 2H-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidok előállítására.

Hasonlóképpen, ha a 8-klór-7-metoxi-2H-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidot (**5c**) litiáltuk, majd vízzel reagáltattuk, a 7-metoxi szarmazékhoz (**5g**) jutottunk, amely a 4-metoxi-benzaldehid acetál közvetlen litiálásával nem állítható elő. Megjegyzendő, hogy ezeken a litiálások csak alacsony konverzióval játszódtak le. Ha alacsony hőmérsékleten, -78 °C-on dolgoztunk, a kiindulási anyag jelentős hányadát visszanyertük, míg 0 °C-on, a BuLi C=N kettős kötésre történő addíciója következtében a **16a** képletű

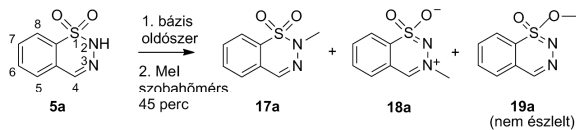
Alternatív eljárást alkalmaztunk **7a** esetében: a dioxolán védőcsoport lehasítása tömény kénsav hatására, kloroformban szlikagél jelenlétében kevertetve, a 2-formil-benzolszulfonil-kloridot (**15a**) eredményezte. **7b**-ből és **7d**-ből hasonlóan előállítottuk **15b**-t és **15d**-t. A **9c** 2-klór-3-metoxi lítium-szulfinát esetében az előzőektől eltérő viselkedést tapasztaltunk, ugyanis szulfuril-kloriddal reagáltatva, a reakcióelegy feldolgozása után **7c** és a megfelelő hidrolizált szarmazék, **15c** keverékét nyertük ki. A hidrolízis teljessé vált, amikor az elegyet kénsav jelenlétében kevertettük. A **15a-d** vegyületeket hidrazin-monohidráttal reagáltatva **5a-d** célvegyületeket állítottuk elő.

A 2-(4-klór-fenil)-2-metil-<sup>18</sup> és 2-(4-klór-fenil)-2-fenil-1,3-dioxolán<sup>19</sup> litiálása során szerzett tapasztalatok alapján megfogalmazott várakozásainkkal ellentétben, a 2-(4-klór-fenil)-1,3-dioxolán (**11e**) litiálása butil-lítiummal sikertelennek bizonyult, még akkor is, amikor erősebb reakciókörülményeket alkalmaztunk (THF-ban -78 °C -ról rendre +50 °C-ra emelve a litiálás hőmérsékletét). Következésképpen **5e** vegyület szintézisére egy alternatív utat kellett keresnünk. Arra alapozva, hogy a szulfonamid csoport erős *ortho* irányító hatással rendelkezik,<sup>33,34</sup> megkíséreltük a klór-lítium cserét kiváltani a 7,8-diklór-2H-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxid (**5b**) molekulában. Valóban, **5b** vegyület butil-lítiummal reagáltatva, majd az aril-lítium sót vízzel bontva 69%-os termeléssel eredményezte a várt **5e** vegyületet (5. ábra). A lítium sót szárazjéggel reagáltatva a 8-karboxi-7-klór szarmazékhoz jutottunk (**5f**), amely alkalmas lehet további funkcionálisálásra.

4-butil szarmazék lett a főtermék. Hasonló addíciós termék (**16b**) **5e** vegyület mellett is azonosítottunk <sup>1</sup>H NMR alapján, de **5b**-ből kiindulva csak nyomokban képződött.

Az így előállított 2H-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidok alkilezését először a szubsztituálatlan alapvegyület (**5a**) metilezésével kíséreltük meg, metil-joddiddal, *N,N*-dimetil-formamidban (DMF), kálium-*tert*-butoxid (KOBu<sup>t</sup>) jelenlétében. A várt, a 2 helyzetben szelektíven lejátszó

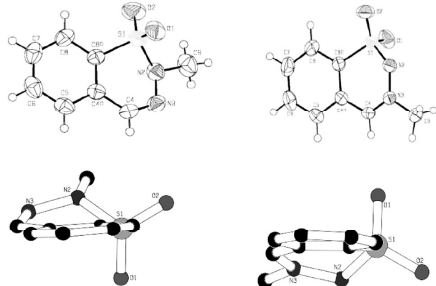
metilézés helyett kétkomponensű keveréket kaptunk, amelyben az összetevők 1,7:1 molarányban voltak jelen, összehasonlítva az  $^1\text{H}$  NMR spektrum  $\delta=3,61$  és  $4,08$  ppm-nél jelentkező metil jeleinek az intenzitását. Ugyanakkor, ha a metilézést THF-ban hajtottuk végre nátrium-hidridet (NaH) használva bázisként, a nyers reakcióelegy ugyanezt a két komponenst tartalmazta, de az előzőtől eltérően, 1:1,5 molarányban.



bázis	oldószer	molarány a nyers reakcióelegyben (17a : 18a : 19a)	izolált termék (%)	
			17a	18a
KOBu <sup>t</sup>	DMF	1,7 : 1 : 0	39	29
NaH	THF	1 : 1,5 : 0	22	34

**6. Ábra.** A szubsztituátlan 2H-1,2,3-benzotriazin-1,1-dioxid alkilezése.

Ezzel szemben a másik termék metil jele szignifikánsan eltolódott ( $\delta=4,08$  és  $52,5$  ppm  $^1\text{H}$  NMR, illetve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumokban), ami arra utalt, hogy egy erősebb elektronvonzó atomhoz, feltehetőleg egy pozitív töltésű nitrogénhez (**18a**) vagy oxigénhez (**19a**) kapcsolódik. A pontos szerkezet igazolásához további NMR vizsgálatokra volt szükség. A metil csoport és a 4 helyzetű C atom között mért long-range korreláció  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC NMR-ben, valamint a metil csoport és a 4 helyzetű H atom közötti NOE hatás a mezoionos **18a** szerkezetet valószínűsítették. A vegyületek egykristály röntgen felvételei egyértelműen igazolták a **17a** és **18a** szerkezetet (7. ábra)<sup>35</sup>.



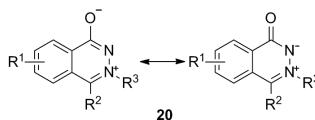
**7. Ábra.** **17a** (balra) és **18a** (jobbra) vegyületek molekuláris diagramja.

A 2H-1,2,3-benzotriazin-1,1-dioxidok körében mezoionos szerkezetéről nem tesz említést az irodalom. A legközelebbi analógiát a 2-alkilftalazin-2-ium-4-olát (**20**, 8. ábra) vegyületesalád mutatja, amelynek egyes képviselőit egykristály röntgen mérési eredményekkel is jellemezték.<sup>36</sup>

A 2H-1,2,3-benzotriazin-1,1-dioxid (**5a**) alkilezésekor megfigyelt reakciót sikeresen kiterjesztettük az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált **5b-e** származékokra.

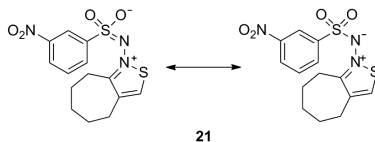
A reakcióelegy feldolgozása során világossá vált, hogy a két komponens egymástól könnyen elválasztható anélkül, hogy kromatográfiai módszert kellene alkalmaznunk, ugyanis jelentősen eltér az oldékonyságuk vízben, valamint szerves oldószerekben. A két kristályos vegyületnek azonos a móltömege. Az egyik termék metil csoportja  $3,61$  ppm-nél ( $^1\text{H}$  NMR) és  $35,5$  ppm-nél ( $^{13}\text{C}$  NMR) adott jelet, ami megfelelt a várt 2-metil szerkezetnek (**17a**, 6. ábra).

Ezekben az esetekben is, a KOBu<sup>t</sup> alkalmazása DMF-ban a 2-alkil-, míg a NaH THF-ban a 3-alkil származékok (**17**, ill. **18**) képződését segítette elő. A két alkil származékot minden esetben egyszerű módszerekkel szét tudtuk választani anélkül, hogy kromatográfiai elválasztást alkalmaztunk volna (10. ábra).



**8. Ábra.** Ftalazonok mezoionos szerkezetei.

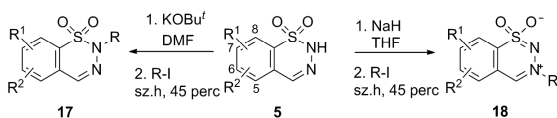
Az általunk említett vegyületeknek egy másik figyelemre-méltó analonjáról (**21**, 9. ábra) szintén beszámoltak<sup>37</sup>. **21** vegyületben a kötéshosszak és kötésszögek megközelítik a **18a** esetén mért értéket.



**9. Ábra.** Mezoionos szerkezetű szulfonil-hidrazin analon.

Az aromás gyűrűn szubsztituátlan **5a** 2H-1,2,3-benzotriazin-1,1-dioxid alkilezése etil-joddiddal a várt **17f** és **18f** vegyületeket eredményezte.

A továbbiakban a **17** és **18** képletű vegyületek telítésével és a 2, illetve 3 helyzetben vagy mindkettőben alkilezett telített vegyületek előállításával foglalkoztunk. Célunk annak megállapítása volt, milyen sorrendben és módszerrel érdemes a telítést és alkilezést elvégeztünk (11. ábra).

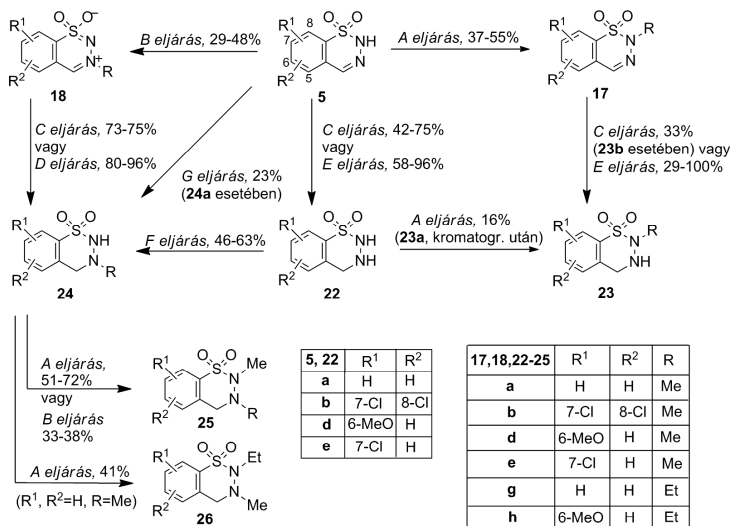


5,17,18	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
a	Me	H	H
b	Me	7-Cl	8-Cl
c	Me	7-MeO	8-Cl
d	Me	6-MeO	H
e	Me	7-Cl	H
f	Et	H	H

10. Ábra. 2*H*-1,2,3-Benzotriazin-1,1-dioxidok alkilezési reakciói.

Az **5a** vegyületet sikertelenül próbáltuk 10 bar nyomáson Pd/C katalizátor jelenlétében katalitikusan hidrogénezni **22a** vegyületté. Ugyanakkor **5a** és az *N*(3)-alkil **18** vegyületek PtO<sub>2</sub> katalizátorral (*C* eljárás) a legtöbb esetben elfogadható termeléssel eredményezték a megfelelő telítet

származékokat. Meglepő módon, a **17a** 2-metil származékot egyáltalán nem, a **17b**-t pedig csak nagyon alacsony termeléssel sikerült redukálni hasonló körülmények között. A katalizátor mennyiségének növelése sem módosította a termeléseket.



11. Ábra. *A* eljárás: KOBu<sup>+</sup>, MeI vagy EtI, DMF, szobahőmérséklet, 0,5–9 óra. *B* eljárás: NaH, MeI vagy EtI, THF, szobahőmérséklet, 0,5–5 óra. *C* eljárás: H<sub>2</sub>/PtO<sub>2</sub>, AcOH (**23b** esetében) vagy THF+AcOH, 10 bar, szobahőmérséklet. *D* eljárás: NaBH<sub>4</sub>, MeOH, szobahőmérséklet, 1–5 óra. *E* eljárás: NaBH<sub>4</sub>/TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0–5 °C, 1 óra. *F* eljárás: CH<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>/Pd/C, AcOH, 10 bar, szobahőmérséklet. *G* eljárás: CH<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>/PtO<sub>2</sub>, AcOH, 10 bar, szobahőmérséklet.

Tapasztalataink alapján a hidrides redukció általánosan alkalmazható és hatékony eljárásnak bizonyult a C=N kötés telítésére az **5**, **17** és **18** vegyületsaladoknál, **22**, **23** és **24** 3,4-dihidro származékokat eredményezve. Ha a mezoionos szerkezetű **18** vegyületeket nátrium-tetrahidroboráttal (NaBH<sub>4</sub>) redukáltuk metanolban (*D* eljárás), magas termeléssel nyertük ki a várt **24** telített termékét. Ezzel szemben **5** és **17** vegyületek átalakítása a megfelelő **22** és **23** vegyületekké sokkal erélyesebb reakciókörülményeket igényelt. A nátrium-borohidriddel trifluoecetsav (TFA) és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> elegyében végzett redukció (*E* eljárás) a 2 helyzetben szubsztituáltnál (**22a–e**) és a 2-alkil (**23a–e**) származékok teljes sorozatát szolgáltatta, közepes-től kiválóig terjedő termeléssel. A 2. táblázatban foglaltuk össze valamennyi redukációs lépés termelését.

A továbbiakban a **22** vegyületek alkilezési reakcióit vizsgáltuk. Célunk 2-alkil (**23**), 3-alkil (**24**) és 2,3-dialkil (**25**, **26**) származékok szintézise volt. Valamennyi próbálkozásunk, hogy **22a** vegyületet szelektív monoalkilezzük a 2 helyzetben, DMF-ban MeI-dal KOBu<sup>+</sup> jelenlétében különféle reakciókörülmények között, sikertelennek bizonyult. Végül is a **22a,d,e** vegyületeket a 3 helyzetben redukív alkilezéssel sikerült szubsztituálnunk. Amikor az említett vegyületeket hidrogén atmoszférában Pd/C katalizátor jelenlétében paraformaldehiddel reagáltattuk (11. ábra, *F* eljárás), közepes termeléssel ugyan (**46–63%**), de a várt **24a,d,e** 3-metil származékokat kaptuk. **24a**-t redukív alkilezéssel közvetlenül **5a**-ból is sikerült egy-edényes reakcióban (*G* eljárás) előállítanunk. Ez utóbbi esetben viszont PtO<sub>2</sub> katalizátort kellett alkalmaznunk,

**2. Táblázat.** A különböző eljárásokkal végrehajtott redukálások termelései

Eljárás <sup>a</sup>	5 → 22				17 → 23						18 → 24					
	a	b	d	e	a	b	d	e	g	h	a	b	d	e	g	h
C	42	75	0	60	0	33	- <sup>b</sup>	-	-	-	75	73	-	-	-	-
D	0	-	-	-	0	-	-	-	-	-	92	91	96	80	80	95
E	58	96	65	85	91	99,6	29	48	84	76	-	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> *C eljárás:* H<sub>2</sub>/PtO<sub>2</sub>, AcOH (**5b** esetében) vagy THF+AcOH, 10 bar, szobahőmérséklet. *D eljárás:* NaBH<sub>4</sub>, MeOH, szobahőmérséklet, 1–5 óra. *E eljárás:* NaBH<sub>4</sub>/TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0–5 °C, 1 óra.

<sup>b</sup> A reakciót nem végeztük el, egy lényegesen hatékonyabb utat választottunk.

és csak alacsony termelést értünk el (23%), összehasonlítva **24a** két lépésben történt előállításával **5a**-ból kiindulva.

A 2,3-dialkil származékok közül először a **25a** vegyületet **23a** 3 helyzetben való metilézésével akartuk előállítani. A **22a** vegyület **24a**-vá történő átalakításánál sikeresen alkalmazott redukív alkilezési módszerrel (*F eljárás*) azonban nem jártunk sikerrel. Ugyanakkor **24a, b, e, g** vegyületeket elfogadható termeléssel tudtuk **25a, b, e, g** dialkil származékokká alakítani, MeI-dal DMF-ban KOBu<sup>t</sup> jelenlétében. Következésképpen a **25** és **26** dialkil

származékok előállításánál az alkil csoportot először a **22** kiindulási anyag 3 helyzetébe kell beépíteni. A második alkilcsoport bevitelle **24a, d** vegyületek 2 helyzetébe lényegesen kedvezőbb az *A*, mint a *B* eljárással.

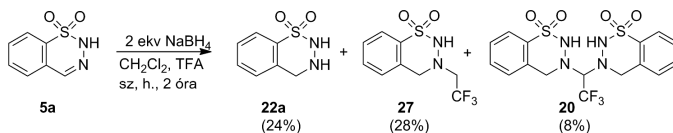
Az elmondottak alapján **22–25** vegyületek előállítása különféle utakon lehetséges. Az aromás gyűrűn szubsztituátlan modellt választva példaként, a 3. táblázatban összefoglaltuk a **23a–25a** vegyületek előállítására kipróbált változatokat, feltüntetve a különböző reakciósorozatokkal elért össztermeléseket, kiemelve közülük a legjobbakat.

**3. Táblázat.** **23a–25a** vegyületek előállításának lehetséges változatai

Cél-vegyület	Reakció sorozat	Alkalmazott eljárás	Össztermelés (%)
<b>23a</b>	5a → 22a → 23a	<i>C eljárás</i> + <i>A eljárás</i>	7
	5a → 22a → 23a	<i>E eljárás</i> + <i>A eljárás</i>	9
	5a → 17a → 23a	<i>A eljárás</i> + <i>E eljárás</i>	36
	5a → 17a → 23a	<i>B eljárás</i> + <i>E eljárás</i>	20
<b>24a</b>	5a → 18a → 24a	<i>B eljárás</i> + <i>C eljárás</i>	26
	5a → 18a → 24a	<i>B eljárás</i> + <i>D eljárás</i>	31
	5a → 18a → 24a	<i>A eljárás</i> + <i>C eljárás</i>	22
	5a → 18a → 24a	<i>A eljárás</i> + <i>D eljárás</i>	26
	5a → 24a	<i>G eljárás</i>	23
	5a → 22a → 24a	<i>C eljárás</i> + <i>F eljárás</i>	19
<b>25a</b>	5a → 22a → 24a	<i>E eljárás</i> + <i>F eljárás</i>	27
	5a → 18a → 24a → 25a	<i>B eljárás</i> + <i>C eljárás</i> + <i>A eljárás</i>	16
	5a → 18a → 24a → 25a	<i>B eljárás</i> + <i>D eljárás</i> + <i>A eljárás</i>	19
	5a → 18a → 24a → 25a	<i>B eljárás</i> + <i>D eljárás</i> + <i>B eljárás</i>	10
	5a → 18a → 24a → 25a	<i>A eljárás</i> + <i>D eljárás</i> + <i>A eljárás</i>	16
	5a → 17a → 23a → 25a	<i>A eljárás</i> + <i>E eljárás</i> + <i>F eljárás</i>	0
	5a → 24a → 25a	<i>G eljárás</i> + <i>A eljárás</i>	14

Végül néhány érdekes megfigyelés **5a** vegyület nátrium-tetrahidrobórattal trifluoecetsav és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> elegyében végzett redukciójával kapcsolatban (*E eljárás*). Ha **5a**-t 2 ekvivalens (ekv) NaBH<sub>4</sub>-tal nagy feleslegben (13 ekv) használt TFA jelenlétében szobahőmérsékleten reagáltattuk,

többkomponensű termékelegy képződött, amely a várt **22a** mellett, a **27** N(3)-(2,2,2-trifluoetil) származékot és a **28** aminált is tartalmazta (12. ábra), 1,9:2,4:1 mólarányban (1H NMR alapján). A három komponenszt tisztán **24**, **28**, illetve 8%-os termeléssel, kromatográfias módszer alkalmazásával sikerült kinyerni.



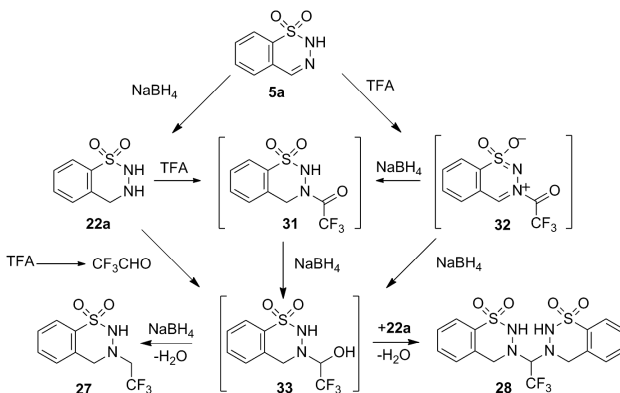
12. Ábra. A  $\text{NaBH}_4/\text{TFA}$  redukálás termékei és lehetséges melléktermékei.

A reakciót 0–5 °C-on megismételve, a fenti mólarány 5,25:1,45:1-re módosult. A legjobb eredményt akkor sikerült elérnünk, amikor csak 1 ekv redukálószerrel használtunk és a redukciót 0–5 °C-on végeztük. Ilyen körülmények között a reakcióelegyben a **28** melléktermék nem volt kimutatható, és **22a** telített származékot 58%-os telítéssel nyertük ki a nyers termék átkristályosításával.

**27** trifluoretil származék a trifluoecetsavból redukív aminálási reakcióban keletkezik. Karbonsavak redukív aminálását, azaz tercier aminok előállítását karbonsavakból szekunder aminokkal ( $\text{NaBH}_4$ -tal kvaterner ammónium sók jelenlétében) Perrio-Huard és mtsai ismertették az irodalomban<sup>38</sup>. Hasonló, az aromás<sup>39,40</sup>, benzil-<sup>40</sup> és cikloalkil-aminok<sup>40,41</sup> nitrogén atomján történő 2,2,2-trifluoretilézést írtak le, TFA jelenlétében  $\text{NaBH}_4$ -tal vagy  $\text{LiAlH}_4$ -del

végre hajtott redukálás során. Ismereteink szerint azonban **28** vegyülethez hasonló aminál képződését redukív körülmények között TFA és amin reakciójában nem írták még le.

A 13. ábrán vázoltuk **27** és **28** vegyületek képződésére feltételezett reakció-mechanizmust. A **33** kulcsintermediert három lehetséges úton képződhet. A **22a** vegyület és trifluoecetaldehid (amely a reakcióelegyben a TFA-ból képződik  $\text{NaBH}_4$ -tal történő redukció során) reakciója a **33** intermediert eredményezi, amely két lépésben **31** trifluoacetyl származékon keresztül is képződhet. **5a** trifluoacetylézése **32** mezoionos szerkezetű benziotiadiazónium származékhoz vezet, amely redukcióval szintén **33** köztiintermékké alakul. Ennek az intermediert a redukciója a **27**, míg **22a**-val történő reakciója a **28** vegyülethez vezet.



13. Ábra. A **27** és **28** melléktermékek képződésének feltételezett reakció mechanizmusa.

A **22a** 3,4-dihidro vegyületet TFA-ban (13 ekv) reagáltatva  $\text{NaBH}_4$ -tal (2 ekv), a reakcióelegyben  $^1\text{H}$  NMR spektrum alapján **27** és **28** termékeket 2,5:1 mólarányban azonosítottuk. Ez az arány megközelíti az **5a** hasonló reakciója során mért arányt, arra utalva, hogy **5a**-ból kiindulva a **27** és **28** vegyületek képződése **22a**-n keresztül játszódik le.

### 3. Összefoglalás

Az **5** általános képletű, a 4 helyzetben szubsztituátlan, az aromás gyűrűn különféleképpen szubsztituált, új 2*H*-1,2,3-benzotiadiazin-1,1-dioxidok előállítására kidolgoztunk egy eljárást, amelynek kulcs lépése a **11** dioxolán formájában védett **10** benzaldehydeid *ortho* helyzetbe irányított, illetve a **13** brom származékok brom–lítium cserén alapuló litiálása. Az így képződött **8** aril-lítium intermediert kéndioxid

reagáltatva a **9** szulfinsav sókat eredményezi, amelyek az aromás gyűrű szubsztituenseitől függően többféleképpen alakíthatók tovább az **5** célvegyületekké. Az egyik eljárás szerint a **9** szulfínátot **14** szulfonyl-acetohidraziddá alakítjuk át a **7** klorszulfonyl köztitermékben keresztül, miközben a védőcsoport változatlan marad, és csak az utolsó lépésben, a gyűrűzárás körülményei között hasad le. A másik eljárás során a védőcsoport eltávolítása után kapott **15** *ortho*-formil-benzolszulfonyl-klorid hidrazin-monohidráttal történő gyűrűzárása vezet az **5** célvegyülethez. Az itt bemutatott eljárásokkal, a jelen példakón túlmenően, lehetségesé vált a vizsgált vegyületes család számos más képviselőjének szintézise is.

A fenti eljárásokkal előállított új vegyületes család (**5**) metil-, illetve etil-jodiddal végrehajtott reakciói alapján

megállapítottuk, hogy az alkilezés nem szelektív, a 2 és a 3 helyzetben szubsztituált származékok elegye képződik (17, ill. 18). A reakciókörülményektől függően az egyik vagy a másik alkil származék válik a reakció főtermékévé és a két vegyület könnyen – kromatográfia nélkül – elválasztható egymástól. Bebizonyítottuk, hogy a 18 monoalkil származék mezoionos szerkezetű, ezáltal új, a 2*H*-1,2,3-benzotriadin-1,1-dioxidok családjában eddig ismeretlen struktúrát képvisel.

A célvegyületeknek tekintett 25 telített 2,3-dialkil származék előállítására céljából vizsgáltuk a telítetlen 5 2*H*-1,2,3-benzotriadin-1,1-dioxidok és megfelelő 17 *N*(2)- és 18 *N*(3)-alkil származékaiknak a redukcióját és alkilezését különböző reakciókörülményeket alkalmazva és különböző sorrendben végrehajtva az elemi reakciólépekeket. A C=N kettős kötés telítése során szerzett tapasztalatok alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a borohidrides redukció alkalmasabb a katalitikus hidrogénezésnél. Számos szintézisutat vizsgálva megállapítottuk, hogy a 25 2,3-diszubsztituált 3,4-dihidro-2*H*-1,2,3-benzotriadin-1,1-dioxidok előállítása a megfelelő 24 telített 3-alkil származékokon keresztül valósítható meg. Az általunk kidolgozott új eljárás lehetőséget ad 2, illetve 3 helyzetben farmakofor csoportokat tartalmazó új 2*H*-1,2,3-benzotriadin-1,1-dioxidok szintézisére.

### Hivatkozások

- Fred, M. BE 646344 Belg. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1968**, *68*, 39638
- Lukács, Gy.; Szabó, G.; Simig, Gy.; Flórián, E.; Gígler, G.; Lévyay, Gy.; Mezei, T.; Porcs-Makkay, M.; Tihanyi, K.; Végh, M.; Egyed, A. WO 0039100 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 89535.
- (a) Napoletano, M.; Norcini, G.; Grancini, G.; Pellacini, F.; Morazzoni, G. WO 0005219 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 122627. (b) Napoletano, M.; Norcini, G.; Botta, D.; Grancini, G.; Morazzoni, G.; Santangelo, F.; Siro, H.; Jorge, G.; Garcia Navio, J. L.; Alvarez-Builla, J. G. WO 9932456 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 73662.
- Tasker, A.; Falsey, J. R.; Rzana, R. M.; Herberich, B. J.; Zhang, D. WO 2010042649 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 454124.
- Sigal, M. V., Jr.; Marchini, P.; Poet, B. L. US 3274185 US Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1966**, *65*, 99390.
- 2 vegyületek: Li, J.-H.; Tays, K. L.; Zhang, J. WO 9911624 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 218328.
- 2 és 3 vegyületek: Bennani, Y.; Tumei, L. N.; Gleason, E. A.; Robarge, M. J. WO 2006034419 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 350540.
- Thomas, T. L.; Radov, L. A. EP 0164593 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 207293.
- Radov, L. A.; Thomas, T. L. EP 0309765 *Eur. Pat. Appl.*; *Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 153822.
- Vogelsang, D.; Scheffer, G.; Brock, N.; Lenke, D. US 3813384 *US Pat. Appl.*; *Chem. Abstr.* **1974**, *81*, 63654.
- (a) Aoki, K.; Sasatake, K.; Kimura, T.; Hatakeyama, N. JP 49094832 Japanese Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 165882. (b) Aoki, K.; Sasatake, K.; Kimura, T.; Hatakeyama, N. JP 49094833 Japanese Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 120070. (c) Aoki, K.; Sasatake, K.; Kimura, T.; Yamazaki, Sh. JP 49094838 Japanese Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 150500. (d) Aoki, K.; Sasatake, K.; Kimura, T.; Yamazaki, Sh. JP 49094839 Japanese Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1975**, *82*, 150499.
- Brown, D. J. The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 64, Cinnolines and Phthalazines: Supplement II, pp 109–171. (Eds: Taylor, E. C.; Wipf, P.; Weissberger, A.; John Wiley & Sons, 2005).
- (a) King, J. F.; Hawson, A.; Deaken, D. M.; Komery, J. *Chem. Commun.* **1969**, *1*, 33–34. (b) A 2*H*-1,2,3-benzotriadin-1,1-dioxid (5a) előállítását alacsony termeléssel írták le: King, J. F.; Huston, B. L.; Hawson, A.; Komery, J.; Deaken, D. M.; Harding, D. R. *K. Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 936–942. (c) King, J. F.; Hawson, A.; Huston, B. L.; Danks, L. J.; Komery, J. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 943–955.
- Nabar, U. V.; Mayadeo, M. S.; Deodhar, K. D. *Indian J. Chem. Sect. B* **1988**, *27B*(2), 109–111.
- Robertson, J. E.; Biel, J. H. US 5135614 US Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1965**, *62*, 9171.
- (a) Wright, J. B. US 3407197 US Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1969**, *70*, 57914. (b) Wright, J. B. *J. Het. Chem.* **1968**, *5*, 453–459.
- Porcs-Makkay, M.; Lukács, Gy.; Kapus, G.; Gacsályi, I.; Simig, Gy.; Lévyay, Gy.; Mezei, T.; Végh, M.; Kertész, Sz.; Barkóczy, J.; Leveleki, Cs.; Hársing, L. WO 2008020255; *Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 262627.
- Lukács, Gy.; Porcs-Makkay, M.; Simig, Gy. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3211–3214.
- Lukács, Gy.; Porcs-Makkay, M.; Simig, Gy. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *20*, 4130–4140.
- Porcs-Makkay, M.; Lukács, Gy.; Pandur, A.; Simig, Gy.; Volk, B. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 286–293.
- Porcs-Makkay, M.; Pandur, A.; Simig, Gy.; Volk, B. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2169–2174.
- Porcs-Makkay, M.; Pandur, A.; Simig, Gy.; Volk, B. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 44–50.
- Imamura, H.; Nagao, S.; Hasegawa, R. JP 54100343 Japanese Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1980**, *92*, 41574.
- Hichiri, H.; Lesins, V.; Sommer, Ch. C. US 6040477 US Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 207658.
- A piperonál ciklohexilaminal képzett Schiff bázisának a litiálása (BuLi, –78 °C) az imin melletti pozícióban deuterált vagy jódozott terméket eredményezett: Ziegler, F. E.; Fowler, K. W. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1564–1566.
- Benzaldehidek ciklohexil iminjeinek 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-íd litiáló ágenssel végzett reakcióit igen jó termeléssel írták le: Lippin, L. A.; Muchowski, J. M.; Carter, D. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2463–2467.
- Harris, T. D.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2004–2007.
- (a) Comins, D. L.; Roth, G. P.; Mantlo, N. B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3979–3982. (b) Comins, D. L.; Brown, J. D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1078–1083. (c) Comins, D. L. *Synlett* **1992**, 615–625.
- Általános eljárást dolgoztunk ki acetofenonok és benzofenonok dioksolánjának mikrohullámú reaktorban történő előállítására: Lukács, Gy.; Porcs-Makkay, M.; Komáromi, A.; Simig, Gy. *ARKIVOC* **2008** (iii), 17–24.
- A 2-fenil-1,3-dioxolán (11a) az alábbi cikkben írták le: Soderquist, J. A.; Kock, I.; Estrella, M. E. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 1076–1079, ugyanakkor a közvetlen litiálására vonatkozó adat nincs az irodalomban.
- Egyetlen irodalmi hivatkozás ismert, amelyben a szubsztituáltan benzaldehid (10a) acetalá (dimetil acetal) történő átalakítását leírták, amelyet a továbbiakban litiálási reakciókban felhasználtak (*n*-BuLi-mal nem játszották le a reakció, *t*-BuLi-mal 34%-os termelést értek el): Plaumann, H. B.; Keay, B. A.; Rodrigo, R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *51*, 4921–4924. Metoxi-, illetve más alkoxi-benzaldehidek esetén az alkoxi csoportok száma és acetalként védett formil csoportokhoz viszonyított helyzetük határozza meg, milyen pozícióban játszódnak le a litiálás.
- A szubsztituáltan benzaldehid (10a) bróm-lítium cserével történő *orto*-litiálását ismertetik: (a) Robinson, R. P. EP 4009116 Eur. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 228883. (b) Mughesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Narayan, S.; Puntekar,

- N. S.; Butcher, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 839–850.  
 (c) Pöllnitz, A.; Silvestru, C.; Carpentier, J.-F.; Silvestru, A. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5060–5070. (d) Dumoulin, D.; Lebrun, S.; Deniau, E.; Couture, A.; Grandclaudon, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *22*, 3741–3752. (e) Anson, Ch. E.; Creaser, C. S.; Malkov, A. V.; Mojovic, L.; Stephenson, G. R. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 101–122.  
 33. Meyers, I. A.; Lutomski, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4464–4466.  
 34. Blanchet, J.; Macklin, T.; Ang, P.; Metallinos, C.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3199–3206.  
 35. (a) Beddoes, R. L.; Dalton, L.; Joule, J. A.; Mills, O. S.; Street, J. D.; Wätt, C. I. *F. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 787–797. (b) Helliwell, M.; Zhao, Y.; Joule, J. A. *Acta Crystallogr., Sect. C* **1997**, *53*, 884–886. (c) Zhao, Y.; Beddoes, R. L.; Joule, J. A. *J. Chem. Res., Miniprint* **1997**, 401–409. (d) Zhao, Y.; Helliwell, M.; Joule, J. A. *J. Chem. Res., Miniprint* **1999**, 1373–1381.  
 36. (a) Dennis, N.; Katritzky, A. R.; Lunt, E.; Ramaiah, M.; Harlow, R. L.; Simonsen, S. H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *19*, 1569–1572. (b) Szabó, A.; Csámpai, A.; Körmendy, K.; Böcskei, Z. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7021–7034. (c) Fuxreiter, M.; Csámpai, A.; Császár, J. *Heterocycles* **1994**, *38*,

- 1453–1457. (d) Körmendy, K.; Kálmán, A.; Koritsánszky, T.; Kövesdi, I.; Sohár, P.; Ruff, F. *Acta Chim. Hung.* **1986**, *123*, 15–29. (e) Liu, L.-P.; Lu, J.-M.; Shi, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1303–1306.  
 37. Kolberg, A.; Sieler, J.; Schulze, B. *Sulfur Lett.* **2000**, *24*, 109–122.  
 38. Perrio-Huard, C.; Aubert, C.; Lasne, M.-C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **2000**, 311–316.  
 39. (a) van Oeveren, A.; Pio, B. A.; Tegley, Ch. M.; Higuchi, R. I.; Wu, M.; Jones, T. K.; Marschke, K. B.; Negro-Vilar, A.; Zhi, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1523–1526. (b) Long, Y. O.; Higuchi, R. I.; Caferro, Th. R.; Lau, Th. L. S.; Wu, M.; Cummings, M. L.; Martinborough, E. A.; Marschke, K. B.; Chang, W. Y.; Lopez, F. J.; Karanewsky, D. S.; Zhi, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2967–2971. (c) Harada, K.; Motonaga, K.; Saito, K.; Tanaka, A. US 2012065231 US Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2010**, *153*, 618712.  
 40. (a) Kikugawa, Y. JP 2009057359 Jap. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2009**, *150*, 329401. (b) Gribble, G. W.; Nutallits, Ch. F.; Leese, R. M. *Heterocycles* **1984**, *22*, 379–386.  
 41. Haul, N.; Ceci, A.; Doods, H.; Kauffmann-Hefner, I.; Konetzki, I.; Schuler-Metz, A.; Walter, R. WO 2009021944 PCT Intern. Pat. Appl.; *Chem. Abstr.* **2009**, *150*, 259765.

### Preparation of 2*H*-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides and consecutive reduction–alkylation reactions thereof. Synthesis of a family of compounds with an interesting mesoionic structure

In the course of our study aiming at the synthesis of new agents suitable for the prevention and treatment of anxiolytic disorders, we investigated the synthesis and the alkylation–reduction reactions of 2*H*-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxide derivatives.

A new, versatile synthetic route is disclosed here for the synthesis of 4-unsubstituted 2*H*-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides (**5**). The key step of the synthetic route is a directed *ortho* lithiation of benzaldehyde derivatives protected as dioxolanes (**11**) or bromine–lithium exchange of their *ortho*-bromo congeners (**13**), followed by introduction of the sulfinate group by using sulfur dioxide as the electrophile for quenching the aromatic lithium salt. Thereafter, the slightly different behaviour of the analogues variously substituted on the aromatic ring necessitated the development of alternative methods for the further conversion of the lithium sulfinate salts (**9**) to the target compounds. According to one procedure, the sulfinate group was transformed to sulfonyl-acetylhydrazide (**14**) via the corresponding sulfonyl chloride (**7**), while the dioxolane protecting group was kept intact until the final cyclisation reaction leading to the target compounds by the simultaneous removal of the dioxolane function and ring-closure. In the course of the other variant, the *ortho*-formylbenzenesulfonyl chloride (**15**), primarily prepared by the acidic cleavage of the protecting group, was cyclised to the corresponding 2*H*-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxide (**5**). Thanks to the novel, versatile intermediates, i.e. the *ortho*-chlorosulfonylated benzaldehydes and their dioxolane counterparts, the significance of the synthetic route described above goes beyond the preparation of these particular compounds, by rendering possible the synthesis of various new compound families. It is worth mentioning that in each case the synthetic version applicable or more advantageous, should be selected taking into consideration the substituents and their position in the aromatic ring of the starting aldehyde.

In our further research aiming at the preparation of central nervous system (CNS) agents, possibilities were investigated for the derivatization of **5** and related compounds. Thus, saturation of the C=N double bond and alkylation of the unsubstituted nitrogen atoms in position 2 or 3 (in this order or vice versa) were envisaged in order to extend the scope of synthetic variations.

While the introduction of more complex R groups with potential CNS effects [e.g. ( $\omega$ -dialkylamino)alkyl, etc.] into positions 2 and 3 was also among our further plans, we decided to study the reduction and selective alkylation issues of this compound family first with simple alkylating agents such as methyl and ethyl iodide. Alkylation of 2*H*-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxide (**5a**) was not selective and led to the formation of both *N*(2)- and *N*(3)-alkylated products. When KOBu<sup>t</sup> was used as the base in DMF, the *N*(2)-alkyl derivative was the major product, while use of NaH in THF favored the formation of the *N*(3)-alkylated mesoionic product. Formation of a similar two-component mixture could be detected starting from variously substituted 2*H*-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides (**5b–e**) on the aromatic ring, however the ratio of the two products in the crude reaction mixture depended on the character of the substituents. A selective work-up procedure was elaborated, thereby, despite the non-selective character of the alkylation reaction, based on the significant difference between the solubilities of the 2-alkyl (**17**) and 3-alkyl derivatives (**18**) in organic solvents, the desired compound could easily be prepared in each case. Nevertheless the minor compound could be isolated in crystalline form from each reaction mixture as well. The mesoionic structure of 3-alkyl derivatives (**18**) in the family of 2*H*-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides is unprecedented in the literature, therefore it was studied in detail and beside the characterization by elemental analysis and spectra, its structure was also defined by single crystal X-ray measurements as well.

Henceforth aiming at the elaboration of synthetic routes to *N*(2)- and *N*(3)-alkylated or *N*(2),*N*(3)-dialkylated 3,4-dihydro-2*H*-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides, reduction and *N*-alkylation reactions of the 3,4-unsaturated 2*H*-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides were studied. Hydride reduction proved to be a general and efficient method for the saturation of the C=N double bond of compounds **5**, **17** and **18**. The reduction of mesoionic compounds **18** to saturated derivatives **24** with sodium borohydride in methanol gave high yields. However, transformation of compounds **5** and **17** to 3,4-dihydro derivatives **22** and **23**, respectively, required harsher reaction conditions. The reduction with sodium borohydride in the mixture of trifluoroacetic acid (TFA) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> furnished the 2-unsubstituted (**22**) and 2-alkylated (**23**) 3,4-dihydro derivatives successfully. Reduction of the C=N double bond with sodium borohydride was unequivocally superior to catalytic hydrogenation. During our first experiments performed with NaBH<sub>4</sub>/TFA, two trifluoroethylated by-products were detected in the reaction

mixture, which were isolated and identified by IR, NMR spectra and elemental analysis. By optimization of the reaction conditions (especially temperature and molar ratio of the substrate and reagents, respectively), formation of these impurities could be avoided and a mechanism for their formation was proposed as well.

As the next step, alkylation reactions of 3,4-saturated compounds **22** to 2-alkyl- (**23**) and 3-alkyl- (**24**) derivatives, and the synthesis of dialkylated title products (**25** and **26**) were investigated. Reductive *N*(3)-alkylation of compounds **22a,d,e** with paraformaldehyde in hydrogen atmosphere in the presence of Pd/C catalyst gave *N*(3)-methyl congeners **24a,d,e** in medium yields. A noteworthy difference was observed between the reactivities of *N*(2)-unsubstituted (**22a**) and *N*(2)-methyl derivative (**23a**) in the reductive *N*(3)-methylation reaction. Our attempts to synthesize dialkylated derivative **25a** by methylation of compound **23a** at the *N*(3) position under the

reductive methylation conditions applied for the transformation of **22a** into **24a**, failed. Similarly, methylation of **23a** with methyl iodide was unsuccessful. Furthermore, *N*(2)-alkylation of compound **22a** with MeI in the presence of KOBu<sup>t</sup> afforded the corresponding *N*(2)-methyl derivative **23a** only as a minor product. The preparation of compounds **23** was more efficient *via* the NaBH<sub>4</sub>/TFA reduction of intermediates **17**. *N*(2)-Methylation of compounds **24** with MeI in the presence of KOBu<sup>t</sup> in DMF gave reasonable yields of the corresponding *N*(2),*N*(3)-dialkylated products **25a,b,d,e**. Thus, our results suggest that the synthesis of the new *N*(2),*N*(3)-dialkylated 3,4-dihydro-2*H*-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides (**25**, **26**) should pass through intermediates of type **24**.

In conclusion, the variety of the synthetic routes specified above offers a tool to prepare several new 2*H*-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxide derivatives by choosing the appropriate method.