

4H-3,1-Benzothiazin-4-one aus Dithioestern und o-Aminobenzoesäure**W. Thiel**

Dresden, Arzneimittelwerk Dresden GmbH

Bei der Redaktion eingegangen am 13. März und am 19. September 1991.

*Herrn Prof. Dr. habil. R. Mayer zum 65. Geburtstag gewidmet***4H-3,1-Benzothiazin-4-ones from Dithiocarboxylic Esters and o-Aminobenzoic Acid**

In vorangegangenen Arbeiten [1 – 4] konnten wir bereits zeigen, daß die von uns aus Chloressigsäure-Derivaten einfach zugänglich gemachten Dithioester mit Oxalsäurestrukturelement **1** [5] erfolgreich für die Heterocyclensynthese nutzbar sind. Mit Dinucleophilen lassen sich aus **1** leicht Azole [1] sowie Thiadiazole [1, 2, 3] und mit α -Aminoacetonitril 5-Aminothiazole [4] synthetisieren.

Im Folgenden berichten wir über die Umsetzung der Dithioester **1** mit o-Aminobenzoesäure, die analog α -Aminoacetonitril ein nucleophiles und elektrophiles Reaktionszentrum besitzt.

Im Unterschied zu den schwach basischen o-Aminocarbonsäurenitrilen sowie -estern, die sich nicht mit **1** umsetzen, reagiert o-Aminobenzoesäure im basischen Medium auch mit den eingangs genannten Dithioestern **1**. Bei kurzzeitigem Erhitzen dieser in Ethanol unter Zusatz von Triethylamin bilden sich die gelben N-(o-Carboxyphenyl)-thioamide **2**. Sie sind problemlos in Ausbeuten um 80 % isolierbar, siehe Tabelle 1.

Die Thioamide **2** entstehen auch aus der Vorstufe der Dithioester, den Chlormethylverbindungen, nach Lit. [5]. Die letztgenannte Umsetzung wurde nicht näher untersucht. Sie

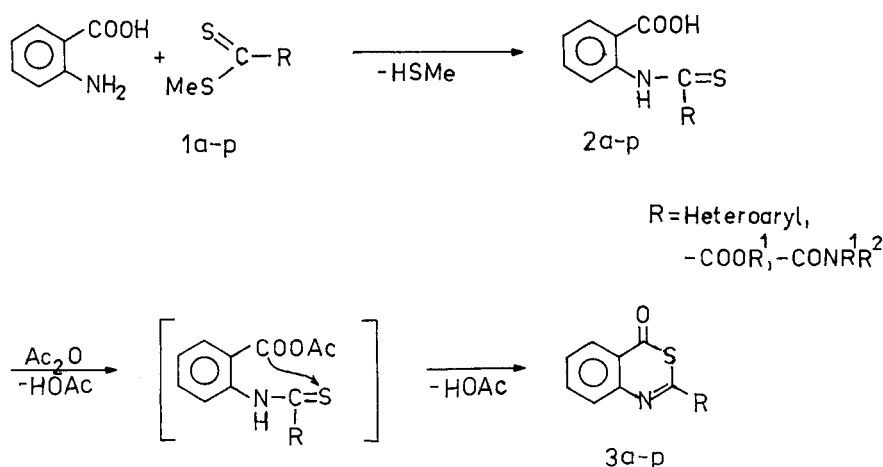
läuft aber erst bei höherer Temperatur ab, und die Reinigung der **2** ist problematisch.

Die elektronenreiche Thionofunktion der Thioamide **2** bietet sich für eine Cyclisierung an. Jedoch reicht die Elektrophilie der Carboxylfunktion ohne Aktivierung nicht für eine Reaktion aus. Bei analogen N-Arylthiocarbonyl- [6] und N-Thiocarbonyl-o-amino-arylcarbonsäureestern [7] wird die Cyclisierung in stark sauren Medien, wie konz. Schwefelsäure, Polyphosphorsäure, Perchlorsäure [7], oder auch in Essigsäure [6] erreicht.

Die mit den N-(o-Carboxyphenyl)-thioamiden **2** durchgeführten Versuche ergaben, daß sie sich in siedendem Acetanhydrid rasch und glatt in 4H-3,1-Benzothiazin-4-one **3** umwandeln, Tabelle 2.

Es ist anzunehmen, daß sich zunächst ein gemischtes Anhydrid bildet, welches dann für den Angriff des Thionoschwefels genügend elektrophil ist und unter Austritt von Essigsäure cyclisiert.

Aus den verwendeten Dithioestern bzw. Thioamiden sind auf diese Weise 4H-3,1-Benzothiazin-4-one mit Carbonsäurefunktion **3a – k** oder Heteroarylrest **3l – p** in 2-Stellung **3a – k** erstmals leicht zugänglich. Bisher dominierten neben



wenigen 2-Aryl- [6, 8] vor allem 2-Amino-4-H-3,1-benzothiazin-4-one [7, 9].

Die beschriebene Cyclisierung sollte auch mit α -Aminosäuren anstelle o-Aminobenzoesäure durchführbar sein [10].

Beschreibung der Versuche

Die Schmelztemperaturen der Substanzen wurden auf einem Heiztisch nach Boëtius bestimmt. Die Struktur der angegebenen Verbindungen ist durch Elementaranalyse, NMR-Spektren und IR-Spektren gesichert.

Beispielhaft sind die ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen **2c**, **3c**, **3j** angegeben. Diese wurden an einem 90 MHz-Gerät (WP-80SY, Firma Bruker) aufgenommen.

N-(o-Carboxyphenyl)-thioamide (**2a – p**)

Man löst 2,1 g (15 mmol) Anthranilsäure und 2,1 ml (15 mmol) Triethylamin in 15 ml Ethanol, gibt dazu 10 mmol Dithioester und erhitzt bis zur Gelbfärbung. Nach dem Abkühlen neutralisiert man mit Salzsäure, saugt vom

ausgefallenen Produkt ab und kristallisiert dieses aus dem in der Tabelle 1 angegebenen Lösungsmittel um.

4H-3,1-Benzothiazin-4-one (**3a – p**)

5 mmol N-(o-Carboxyphenyl)-thioamid **2** werden kurz (5 min) in 5 ml Acetanhydrid erhitzt, wobei die intensiv gelbe Thioamidfärbung verlorengeht. Die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle werden vom Lösungsmittel abgesaugt und gut getrocknet. Sie weisen eine hohe Reinheit auf, so daß ein Umkristallisieren entfallen kann.

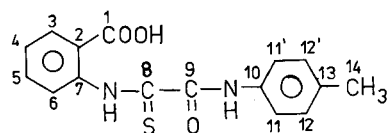
Tabelle 2 4H-3,1-benzothiazin-4-one **3a – p**

3	R	Summenform. (Molmasse)	Ausb. in %	F. in °C Habitus ^{a)}
a	-CONH ₂	C ₉ H ₆ N ₂ O ₂ S (206,2)	95	240 – 241 farblose N.
b	-CONHPh	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₂ S (282,3)	85	170 – 172 blaßgelbe K.
c	-CONH-p-Tolyl	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (296,4)	90	204 – 205 zitronengelbe K.
d	-CONH-p-Anisidyl	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃ S (312,4)	90	198 – 199 grünst.-gelbe K.
e	-CONH-Cyclohexyl	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂ S (288,4)	65	115 – 116 farblose K.
f	-CONH- α -Naphthyl	C ₁₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (332,4)	95	218 – 219 kräftig gelbe K.
g	-CONH- β -Naphthyl	C ₁₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (332,4)	85	217 – 218 kräftig gelbe N.
h	-CONHCH ₂ CH ₂ Ph	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ S (310,4)	90	184 – 187
i	-CONPh ₂	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ S (358,4)	40	183 – 186 DMF
j	-CO ₂ Me	C ₁₀ H ₇ N ₂ O ₃ S (221,2)	60	145 – 146 farblose K.
k	-CO ₂ Et	C ₁₁ H ₉ N ₂ O ₃ S (235,3)	70	112 – 113 farblose K.
l	Benzoxazol-2-yl	C ₁₅ H ₈ N ₂ O ₂ S (280,3)	60	237 – 238 farblose N.
m	Benzimidazol-2-yl	C ₁₅ H ₉ N ₃ OS (279,3)	50	295 – 296 bräunliche N.
n	Chinazolon-2-yl	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₂ S (325,3)	80	339 – 340 farblose K.
o	5-Methylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl	C ₁₁ H ₇ N ₃ OS ₃ (293,3)	55	188 – 189
p	5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl	C ₁₆ H ₉ N ₃ O ₂ S (307,3)	70	224 – 225

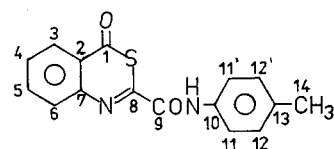
^{a)} N = Nadeln; K = Kristalle

Tabelle 1 N-(o-Carboxyphenyl)-thioamide **2a – p**

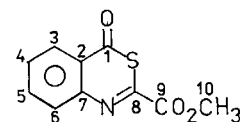
2	R	Summenform. (Molmasse)	Ausb. in %	F. in °C umkrist. in
a	-CONH ₂	C ₉ H ₈ N ₂ O ₃ S (224,2)	75	226 – 229 Toluol
b	-CONHPh	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃ S (300,3)	75	187 – 190 Toluol
c	-CONH-p-Tolyl	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S (314,4)	85	183 – 187 Toluol
d	-CONH-p-Anisidyl	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S (330,4)	85	198 – 201 Xylol
e	-CONH-Cyclohexyl	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S (306,4)	65	172 – 175 Xylol
f	-CONH- α -Naphthyl	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₃ S (350,4)	85	219 – 222 Xylol
g	-CONH- β -Naphthyl	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₃ S (350,4)	85	200 – 204 Xylol
h	-CONHCH ₂ CH ₂ Ph	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (328,4)	90	Öl
i	-CONPh ₂	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ S (376,4)	80	176 – 180 MeOH
j	-CO ₂ Me	C ₁₀ H ₆ NO ₄ S (239,2)	75	160 – 164 EtOH
k	-CO ₂ Et	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄ S (253,3)	70	145 – 148 EtOH
l	Benzoxazol-2-yl	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₃ S (298,3)	75	215 – 218 EtOH
m	Benzimidazol-2-yl	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₂ S (297,3)	65	184 – 186 EtOH
n	Chinazolon-2-yl	C ₁₆ H ₉ N ₃ O ₂ S (307,3)	80	294 – 295 EtOH
o	5-Methylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂ S ₃ (311,4)	70	202 – 204 EtOH
p	5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₃ S (325,3)	90	202 – 205

$^{13}\text{C-NMR-(DMSO-}d_6)\delta_c/\text{ppm}$ **2c**

167,9 (C-1) 121,5; 121,5 (C-2; C-6) 131,4 (C-3)
 126,5 (C-4) 133,2 (C-5) 139,0 (C-7) 184,4 (C-8)
 157,2 (C-9) 134,6 (C-10) 120,3 (C-11, 11')
 129,1 (C-12, 12') 134,1 (C-13) 20,4 (C-14)

3c

183,8 (C-1) 120,3 (C-2) 131,7; 131,2 (C-3; C-4)
 136,3 (C-5) 124,4 (C-6) 146,7 (C-7) 157,7 (C-8)
 158,5 (C-9) 134,5 (C-10) 120,7 (C-11, 11')
 129,1 (C-12, 12') 133,9 (C-13) 20,4 (C-14)

3j

182,6 (C-1) 120,3 (C-2) 131,7; 132,2 (C-3; C-4)
 136,4 (C-5) 124,3 (C-6) 146,0 (C-7) 152,9 (C-8)
 161,1 (C-9) 53,8 (C-10)

Literatur

- [1] W. Thiel: Dresden, Techn. Universität, Dissertation B, 1988.
- [2] W. Thiel, R. Mayer: J. prakt. Chem. **331** (1989) 649.
- [3] W. Thiel, R. Mayer: J. prakt. Chem. **332** (1990) 55.
- [4] W. Thiel: J. prakt. Chem. **332** (1990) 845.
- [5] W. Thiel, R. Mayer: J. prakt. Chem. **331** (1989) 243.
- [6] W.D. Dean, E.P. Papadopoulos: J. Heterocycl. Chem. **19** (1982) 1117.
- [7] S. Leistner, M. Gütschow, G. Wagner: Synthesis **1987**, 466.
- [8] J.B. Jepson, A. Lawson, V.D. Lawton: J. Chem. Soc. (London) **1955**, 1791.
- [9] M.R. Chaurasia, A.K. Sharma: J. Indian Chem. Soc. **60** (1983) 1071.
- [10] A. Lawson, C.E. Searle: J. Chem. Soc. (London) **1957**, 1556.

Anschr. d. Verf.:

Dr. sc. nat. W. Thiel
 Arzneimittelwerk Dresden GmbH
 Wilhelm-Pieck-Str. 35
 O-8122 Radebeul, Bundesrepublik Deutschland