

Synthese und Eigenschaften von 3-Alkoxy-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin-2,4-dionen

Detlef Geffken

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, D-5300 Bonn

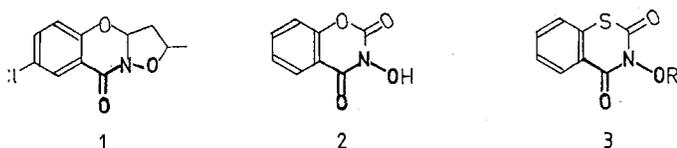
Eingegangen am 7. September 1987

Die Reaktion von 2-Mercaptobenzoessäure, 1,1'-Carbonyldiimidazol und O-Alkylhydroxylamin ergibt 3-Alkoxy-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin-2,4-dione **3**. Die säurekatalysierte Methanolyse der Tetrahydropyranoxygruppe in **3d** liefert das N-Hydroxyimid **3e**, welches mit Benzoylchlorid oder 4-Tolylisocyanat an der N-OH-Gruppe derivatisiert wird.

Synthesis and Properties of 3-Alkoxy-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazine-2,4-diones

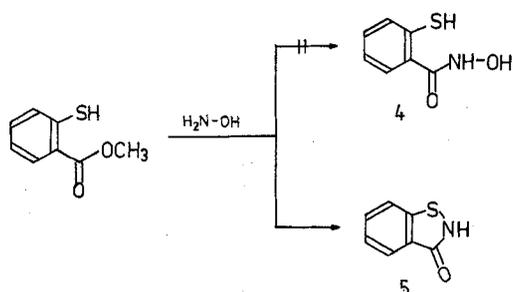
The reaction of 2-mercaptobenzoic acid, 1,1'-carbonyldiimidazole and O-alkylhydroxylamine affords 3-alkoxy-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazine-2,4-diones **3**. Acid catalyzed methanolysis of the tetrahydropyranoxy group in **3d** gives the cyclic N-hydroxy imide **3e**, which can be easily acylated with benzoyl chloride or 4-tolylisocyanate giving rise to the benzothiazine derivatives **3f** and **3g**.

Aus der Familie der Salicylhydroxamsäuren sind zahlreiche Substanzen mit sehr unterschiedlichen biologischen und pharmakologischen Wirkqualitäten hervorgegangen^{1, 2)}. Stellvertretend für cyclisierte Salicylhydroxamsäuren seien hier das Antiphlogisticum Meseclazon **1**^{3, 4)} (abgeleitet von der 5-Chlorsalicylhydroxamsäure) sowie das 3-Hydroxy-1,3-benzoxazin-2,4-dion **2** mit spasmolytischer und sedativer Aktivität⁵⁾ angeführt.

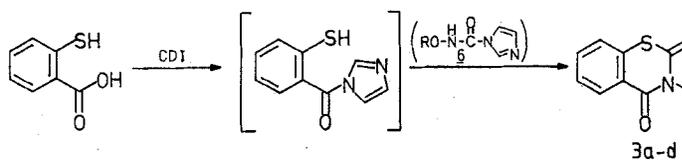


Im Rahmen eigener Untersuchungen an bifunktionellen Hydroxamsäuren wurde nun die Synthese der bislang überraschend unbekanntenen 3-Alkoxy(hydroxy)-1,3-benzothiazin-2,4-dione **3** angestrebt, um einerseits die Chemie dieser cyclischen N-Alkoxy(hydroxy)imide eingehend zu studieren und andererseits mögliche biologische bzw. pharmakologische Eigenschaften zu ermitteln.

Der naheliegende Gedanke, die Zielverbindungen durch cyclisierende Carbonylierung der Thiosalicylhydroxamsäure **4** – analog der Herstellung von **2**⁵⁾ – zu gewinnen, erwies sich angesichts des bis zum heutigen Tage ungelösten Problems der Synthese von **4** als nicht praktikabel. Versuche, der Thiosalicylhydroxamsäure **4** habhaft zu werden, wurden bereits vor längerer Zeit von *Stolberg* und Mitarbeitern unternommen; aus der Hydroxylaminolyse von 2-Mercaptobenzoessäuremethylester wurde hingegen nicht die Hydroxamsäure, sondern deren „Anhydroprodukt“, das Benzisothiazolon **5** isoliert; über ähnliche erfolglose Bemühungen wurde auch aus der Reihe aliphatischer Mercaptocarbohydroxamsäuren berichtet⁷⁾.



Unter Umgehung dieser Schwierigkeiten erschien das im folgenden Formelschema skizzierte Reaktionsprinzip, welches bereits erfolgreich zur Synthese von 3-Alkoxythiazolidin-2,4-dionen herangezogen wurde⁸⁾, als aussichtsreiches Herstellungsverfahren für die Benzothiazinabkömmlinge **3**.



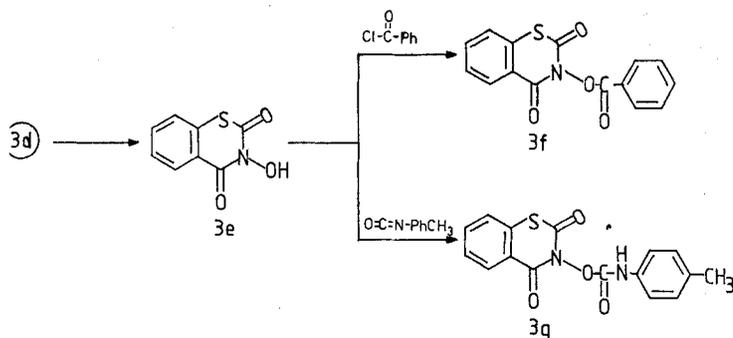
3	R
a	CH ₃
b	CH ₂ C ₆ H ₅
c	CH ₂ C ₆ H ₄ Cl ₂
d	C ₅ H ₉ O

CDI = 1,1'-Carbonyldiimidazol

Brachte man äquimolare Mengen 2-Mercaptobenzoessäure und 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) in wasserfreiem Dichlormethan zur Reaktion und vereinigte nach Beendigung der CO₂-Entwicklung mit einer frisch bereiteten Lösung des betreffenden 1-Alkoxy-carbamoylimidazols **6** (aus CDI und Alkoxyamin in Dichlormethan), so erhielt man nach 12stdg. Stehen der Ansätze tatsächlich die gewünschten Heterocyclen **3a-d** in 68–74 % Ausb. als kristalline und beständige Verbindungen. Aus dem Tetrahydropyranlderivat **3d** ließ sich mittels sauer katalysierter Methanolyse das 3-Hydroxy-1,3-benzothiazin-2,4-dion **3e** freisetzen, das sich mit FeCl₃ in ethanolischer Lösung violett färbt.

In Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin⁹⁾ reagierte **3e** mit Tolylisocyanat glatt zum Addukt **3g**, während die Umsetzung von **3e** mit Benzoylchlorid zum gemischten Anhydrid **3f** führte.

Die Konstitution sämtlicher in dieser Arbeit beschriebenen 1,3-Benzothiazin-2,4-dione **3** wird zweifelsfrei durch die



elementaranalytischen und spektroskopischen Daten (IR, $^1\text{H-NMR}$) belegt. Kennzeichnend für **3** sind vor allem die ausgeprägten ($\text{C}=\text{O}$)-Banden im IR-Spektrum: für **3a–d** findet man die beiden Carbonylabsorptionen bei $1655\text{--}1670$ und $1690\text{--}1720\text{ cm}^{-1}$, das N-Hydroxyimid **3e** zeigt leicht bathochrom verschobene Banden bei 1630 , 1655 und 1680 cm^{-1} , die nach Carbamoylierung zu **3g** bzw. Benzoylierung zu **3f** wieder bei höheren Frequenzen ($1670\text{--}1675$ und $1695\text{--}1705\text{ cm}^{-1}$) erscheinen.

Die Untersuchungen zur Reaktivität von **3** werden fortgesetzt.

Experimenteller Teil

IR: Perkin-Elmer 1420. – $^1\text{H-NMR}$: Varian T 60, TMS inn. Stand. – Schmp.: Mettler FP 61. – SC: ICN Silica 100–200, aktiv, $15 \times 1.5\text{-cm}$ -Säule.

1) Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der 3-Alkoxy-1,3-benzothiazin-2,4-dione **3a–d**

10 mmol 2-Mercaptobenzoesäure werden mit 11 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol in 50 ml absol. Dichlormethan 10 min gerührt. Anschließend trägt man ein frisch vorbereitetes Gemisch von 10 mmol des betreffenden O-Alkylhydroxylamins und 11 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol in 30 ml absol. Dichlormethan ein und rührt unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit weitere 12 h. Das bräunlich gefärbte Gemisch wird alsdann mit 100 ml Benzol versetzt und zweimal mit je 15 ml eisgekühlter verd. HCl, danach mit je $2 \times 20\text{ ml}$ gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Nach dem Trocknen der org. Phase mit MgSO_4 wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Elution mit 200 ml Dichlormethan/ CCl_4 (1:1) liefert **3a–d**.

a) 3,4-Dihydro-3-methoxy-2H-1,3-benzothiazin-2,4-dion (**3a**)

Aus 2-Mercaptobenzoesäure, CDI und Methoxyamin. – Ausb. 68 %. – Schmp. $132\text{ }^\circ\text{C}$ (Benzol/Petrolether). – IR(KBr): 1690 , 1655 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 4.05 (s, OCH_3), 7.12–7.80 (m, 3 arom. H), 8.20–8.50 (m, 1 arom. H). – $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$ (209.2) Ber. C 51.7 H 3.37 N 6.7 Gef. C 51.4 H 3.26 N 6.5.

b) 3-Benzoyloxy-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin-2,4-dion (**3b**)

Aus 2-Mercaptobenzoesäure, CDI und Benzoyloxyamin. – Ausb. 71 %. – Schmp. $106\text{ }^\circ\text{C}$ (Benzol/Petrolether). – IR(KBr): 1695 und 1670 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.04 (s, OCH_2Ph), 7.11–7.62 (m, 8 arom. H), 8.16–8.33 (m, 1 arom. H). – $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (285.3) Ber. C 63.2 H 3.89 N 4.9 Gef. C 63.4 H 3.92 N 4.8.

c) 3-(2,4-Dichlorbenzyloxy)-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin-2,4-dion (**3c**)

Aus 2-Mercaptobenzoesäure, CDI und 2,4-Dichlorbenzyloxyamin. Ausb. 63 %. – Schmp. $170\text{ }^\circ\text{C}$ (Ether/Petrolether). – IR(KBr): 1700 und 1670 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.30 (s, OCH_2), 7.17–7.84 (m, 6 arom. H), 8.26–8.52 (m, 1 arom. H). –

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$ (354.2) Ber. C 50.9 H 2.56 N 4.0 Cl 20.02 Gef. C 50.7 H 2.50 N 3.7 Cl 20.17.

d) 3,4-Dihydro-3-(tetrahydro-2H-2-pyranloxy)-2H-1,3-benzothiazin-2,4-dion (**3d**)

Aus 2-Mercaptobenzoesäure, CDI und O-Tetrahydropyranyl-hydroxylamin. – Ausb. 75 %. – Schmp. $95\text{ }^\circ\text{C}$ (Ether/Petrolether). – IR(KBr) 1690 und 1665 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.40–2.30 (m, CH_2 , 6H), 3.30–3.80 (m, 1H), und 4.00–4.63 (m, 1H, CH_2O), 5.21–5.43 (m, CHO, 1H), 7.16–7.80 (m, 3 arom. H), 8.20–8.42 (m, 1 arom. H). – $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ (279.3) Ber. C 55.9 H 4.69 N 5.0 S 11.5 Gef. C 55.9 H 4.78 N 4.8 S 11.3.

2) 3,4-Dihydro-3-hydroxy-2H-1,3-benzothiazin-2,4-dion (**3e**)

10 mmol **3d** werden in 50 ml Methanol über 200 mg Lewatit SPC 108/H (BAYER AG) 60 min rückfließend erhitzt. Anschließend wird filtriert, i. Vak. eingedampft und der Rückstand getrocknet. – Ausb. 94 %. – Schmp. $194\text{ }^\circ\text{C}$ (Ether/Petrolether). – IR(KBr): $3400\text{--}2900$ (OH), 1680 , 1655 und 1630 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 7.40–7.93 (m, 3 arom. H), 8.12–8.40 (m, 1 arom. H), 10.67 (s, N-OH). – $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_3\text{S}$ (195.2) Ber. C 49.2 H 2.58 N 7.2 S 16.4 Gef. C 49.2 H 2.59 N 7.1 S 16.4.

3) 3-Benzoyloxy-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin-2,4-dion (**3f**)

2 mmol **3e** werden in 20 ml absol. THF mit 2 mmol Triethylamin und 2.2 mmol Benzoylchlorid versetzt. Man rührt 6 h bei Raumtemp., filtriert und dampft i. Vak. ein. Der ölige Rückstand wird chromatographiert. Elution mit 150 ml Benzol/Dichlormethan (1:1) liefert ein farbloses Öl, das aus Ether/Petrolether kristallisiert. – Ausb. 79 %. – Schmp. $131\text{ }^\circ\text{C}$ (Ether/Petrolether). – IR(KBr): 1770 , 1695 und 1670 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.21–7.83 (m, 6 arom. H), 8.04–8.45 (m, 3 arom. H). – $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ (299.3) Ber. C 60.2 H 3.03 N 4.7 Gef. C 60.3 H 3.08 N 4.8.

4) 3,4-Dihydro-3-(4-methylphenylcarbamoyloxy)-2H-1,3-benzothiazin-2,4-dion (**3g**)

4 mmol **3e**, 0.6 g p-Tolylisocyanat und 20 mg 4-Dimethylaminopyridin werden in 20 ml absol. Dichlormethan gelöst und 24 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Filtration über Kieselgel wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Ether/Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert. – Ausb. 75 %. – Schmp. $168\text{ }^\circ\text{C}$. – IR(KBr): 3270 (NH), 1745 , 1705 und 1675 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.27 (s, CH_3), 6.92–7.87 (m, 7 arom. H), 8.20–8.46 (m, 1 arom. H). – $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (328.3) Ber. C 58.5 H 3.68 N 8.5 S 9.8 Gef. C 58.2 H 3.61 N 8.5 S 9.5.

Literatur

- 1 T. Urbanski, Nature 166, 267 (1950); A. Czyaozyk und T. Urbanski, Nature 197, 381 (1963); D. A. Evans und R. C. Brown, Trans. Roy. Trop. Med. 67, 258 (1973); C. A. 78, 67557r (1973).
- 2 G. R. Gale, J. B. Hynes und A. B. Smith, J. Med. Chem. 13, 571 (1970); J. Hase, K. Kobashi, N. Kawaguchi und K. Sakamoto, Chem. Pharm. Bull. 19, 363 (1971); B. van't Riet und G. L. Wampler, J. Med. Chem. 22, 589 (1979).
- 3 D. B. Reisner, B. J. Ludwig, F. J. Stiefel, S. Gister, M. Meyer, L. S. Powell und R. D. Sofia, Arzneim.-Forsch. 27, 760 (1977).
- 4 R. D. Sofia, W. Diamantis, R. Gordon, M. Kletzkina, F. M. Berger, J. Edelson, H. Singer und J. F. Douglas, Eur. J. Pharmacol. 26, 51 (1974).
- 5 American Cyanamid & Co (Erf. Wm. B. Wright, Jr.) U.S. 2, 714, 105 (Juli 26, 1955); C.A. 50, 12120 b (1956).
- 6 M. A. Stolberg, W. A. Mosher und T. Wagner-Jauregg, J. Am. Chem. Soc. 79, 2615 (1957).
- 7 E. R. Atkinson, G. R. Handrick, R. J. Bruni und F. Granchelli, J. Med. Chem. 8, 29 (1965).
- 8 D. Geffken, Z. Naturforsch. 42b, 1202 (1987).
- 9 G. Höfle, W. Steglich und H. Vorbrüggen, Angew. Chem. 90, 602 (1978). [Ph 389]