

197. Étude comparative de la décarboxylation des acides (benzothiazolyl-2)-acétique, -3-propionique, -glyoxylique et -pyruvique

par **Pierre Baudet** et **Claude Otten**

Laboratoire de Chimie biologique et organique spéciale de l'Université de Genève

(17 VI 70)

Summary. Benzothiazol-2-yl glyoxylic acid and α -amino-benzothiazol-2-yl acetic acid hydrochloride undergo decarboxylation at room temperature. This facile decarboxylation seems to depend on the following requirements: (a) the formation of a planar zwitterion; (b) a distance of about 2.2 Å between the charges of the zwitterion; (c) the stabilisation of the intermediate carbanion.

In fact the following compounds which do not fulfil these three conditions do not decarboxylate at room temperature: α -hydroximino benzothiazol-2-yl acetic acid, α -amino benzothiazol-2-yl acetic acid as internal salt, benzothiazol-2-yl acetic acid, 3-(benzothiazol-2-yl)-propionic acid and benzothiazol-2-yl pyruvic acid.

Nous avons observé que des acides aliphatiques substitués au carbone α par le reste benzothiazolyle se décarboxyleraient à la température ordinaire. Nous appelons ces décarboxylations «spontanées» pour les distinguer de la décarboxylation thermique. Il va sans dire que l'expression «spontanée» ne caractérise pas un mécanisme de réaction particulier, elle doit seulement exprimer le fait que l'énergie d'activation des décarboxylations «spontanées» est très inférieure à celle des décarboxylations thermiques.

L'acide benzothiazolyl-2-glyoxylique (comme hydrate **3**)¹⁾ et l'acide α -amino-benzothiazolyl-2-acétique protoné (**7**) se décarboxylent très rapidement en milieux aqueux. La décarboxylation de l' α -cétoacide **3** ne conduit pas au produit attendu, mais à la (benzothiazole-carboxyle-2)-oïne (**5**) – une acyloïne – et à l'acide benzothiazole-carboxylique-2 (**6**). Nous avons relaté [1] ces transformations et proposé un mécanisme²⁾ où intervient le carbanion **4a-4b** (schéma 1).

¹⁾ Renvoi aux numéros des produits dans les schémas et la partie expérimentale.

²⁾ Cette réaction n'est pas sans analogie avec la formation de l'acétoïne au pH 6 par la décarboxylation enzymatique de l'acide pyruvique ou par la seule action de la thiamine ou du diméthyl-3,4-thiazole en milieu alcalin:

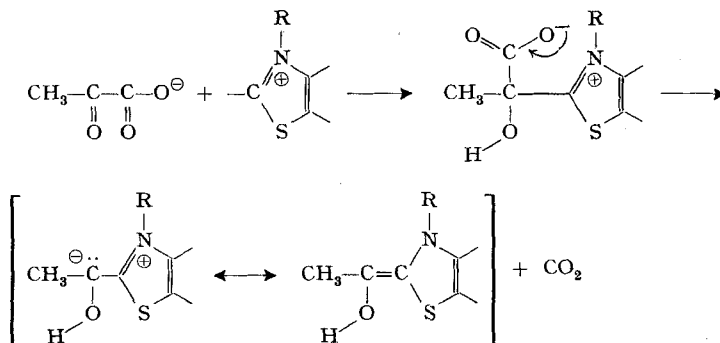
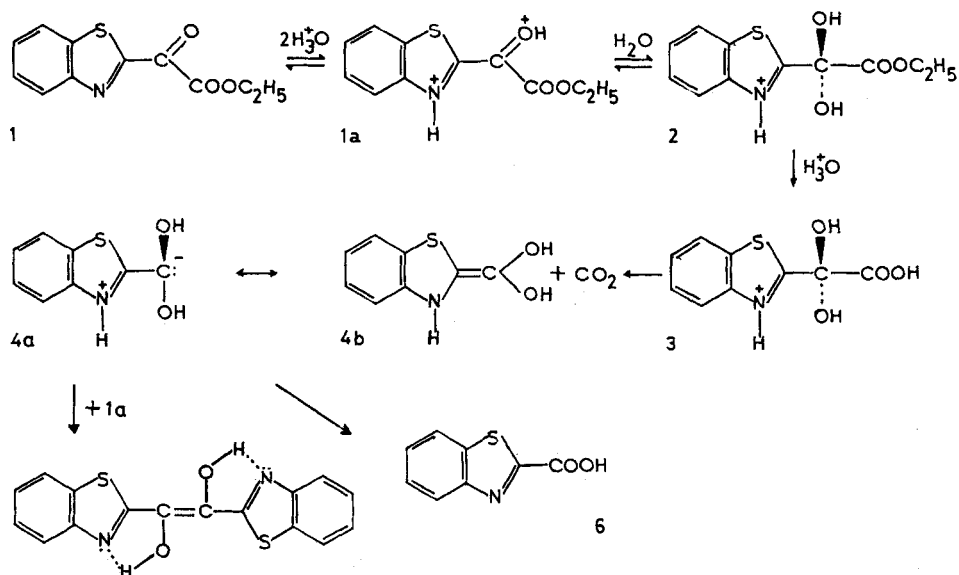
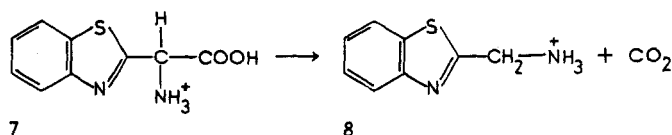


Schéma 1



La décarboxylation de l'acide α -aminé protoné **7** fournit l'amine **8** correspondante (schéma 2).

Schéma 2



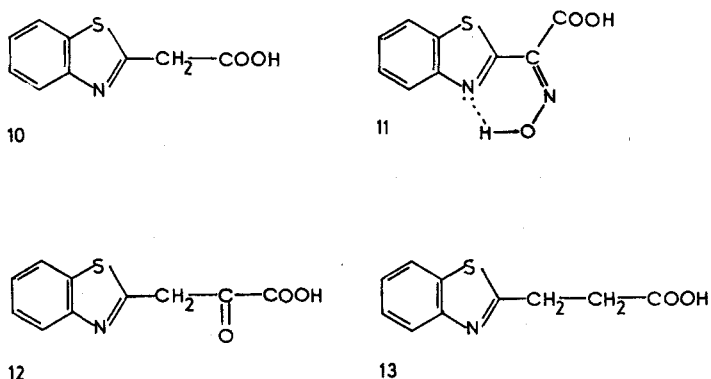
Ces décarboxylations spontanées paraissent être du type S_E1 : $R-COO^- \rightarrow R^- + CO_2$ ou $H^+RCOO^- \rightarrow RH + CO_2$, processus qui dépend en premier lieu de l'ionisation du carboxyle et ensuite de la stabilité du carbanion R^- [2]. Hammick et coll. [3] ont démontré l'intervention de cet anion dans la décarboxylation des acides picolinique, quinaldique et cinchonique, en le faisant réagir avec divers électrophiles.

Les acides benzothiazole-carboxylique-2 (**6**), benzothiazolyle-2-acétique (**10**), α -hydroximino-benzothiazolyle-2-acétique (**11**) et benzothiazolyle-2-pyruvique (**12**) ne se décarboxylent qu'à leur température de fusion, et l'acide (benzothiazolyle-2)-3-propionique (**13**) sublime même à 90° sans décarboxylation (schéma 3).

Il existe donc chez les acides benzothiazolyle-2-glyoxylique (hydraté) (**3**) et α -amino-benzothiazolyle-2-acétique (protoné) (**7**) des propriétés de structure et des propriétés électroniques – absentes chez les autres acides cités – qui permettent la décarboxylation spontanée. Nous nous proposons dans ce mémoire de préciser la nature de cette réaction.

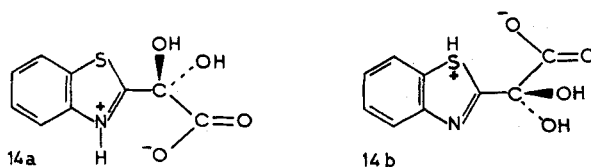
On admet [4] [5] qu'une structure dipolaire explique la décarboxylation thermique de l'acide thiazolyle-2-acétique (H^+R-COO^-); en effet, dans ce zwitterion le carboxyle est ionisé ce qui abaisse considérablement l'énergie d'activation de la décarboxylation.

Schéma 3



On peut admettre également, que les acides benzothiazolyl-2-glyoxylique (hydraté) (3), et α -amino-benzothiazolyl-2-acétique (protoné) (7) forment des zwitterions particulièrement stables. L'examen de leur modèle de *Dreiding* montre qu'ils sont constitués par un cycle à cinq membres, rigide, situé dans le plan du reste benzothiazole. Dans cet ion l'oxygène hydroxyle du carboxylate est distant de 2,2 Å environ de l'azote hétérocyclique et, étant donné la rigidité des liaisons dans l'hétérocycle et le zwitterion,

Schéma 4



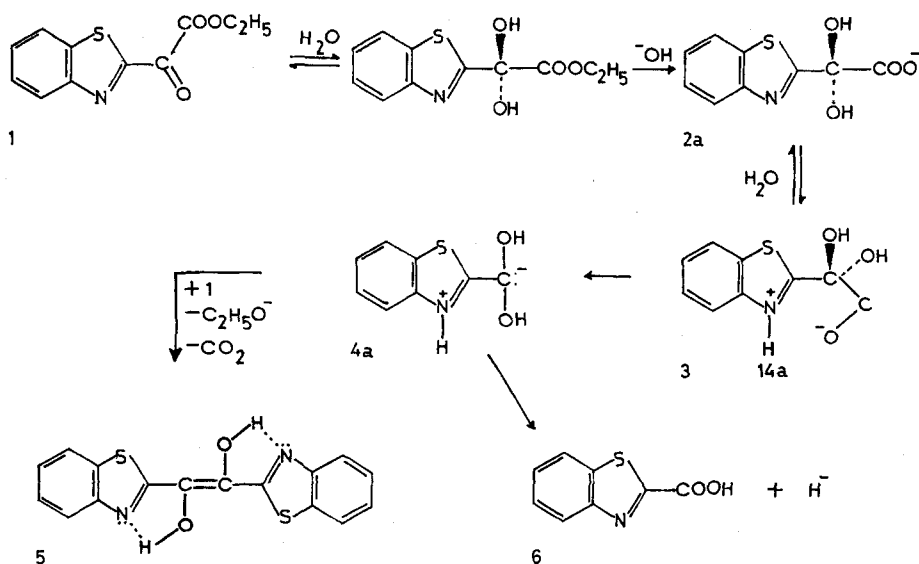
cette distance est invariable. On peut décrire cet ion dipolaire comme une bétaine à fonction immonium 14a ou à fonction sulfonium 14b (schéma 4). Chez les acides (benzothiazolyl-2)-3-propionique (13) et benzothiazolyl-2-pyruvique (12) le zwitterion forme un cycle à 6 membres, non plan, déformable et de ce fait la distance qui sépare les charges de l'ion est variable. L'examen de ces modèles conduit à penser que la décarboxylation spontanée dépend non seulement de la planéité du zwitterion mais aussi de la distance qui dans cet ion dipolaire sépare les charges, la distance optimum se trouvant à 2,2 Å environ. Cette distance dépend non seulement du nombre d'atomes constituant le cycle de l'ion hermaphrodite, mais encore de l'hybridation du carbone α . A une hybridation sp^3 correspond un angle d'environ 109° et une distance intercharge de 2,2 Å. En conséquence, on doit envisager que ce n'est pas l'acide benzothiazolyl-2-glyoxylique qui se décarboxyle spontanément, mais sa forme hydratée à la fonction cétonique; dans ce cas l'hybridation du carbone intéressé passe de sp^2 à sp^3 . Il s'ensuit que du fait de la diminution de l'angle de liaison qui en résulte, la distance intercharge dans le zwitterion est raccourcie à 2,2 Å. L'(éthoxycarbonyl-6-benzothiazolyl)-2-glyoxylate d'éthyle (15) cristallise en milieu aqueux comme hydrate, 15a, de sa fonction cétonique (v. part. exp. 2.5); le spectre ultra-violet du benzothiazolyl-2-glyoxylate d'éthyle en solution aqueuse révèle également l'hydratation de cette fonction.

On doit donc tenir pour très vraisemblable que comme l'hydrolyse du mésoxalate d'éthyle fournit le céto-hydrate de l'acide mésoxalique, l'hydrolyse acide ou alcaline de ces esters conduit à la forme céto-hydratée des acides carboxyliques correspondants. Que la distance intercharge dans l'ion hermaphrodite joue un rôle important dans la décarboxylation de cette catégorie d'acides ressort également de la comparaison de ces distances et de l'énergie d'activation de la décarboxylation thermique des acides thiazole-carboxylique-2 et thiazolyl-2-acétique. Chez ce dernier acide cette distance est d'environ 2,2 Å et l'énergie d'activation est environ trois fois plus petite [5] que pour le premier acide où la distance est d'environ 2,8 Å. On peut donc admettre que la planéité d'un zwitterion qui engage l'azote hétérocyclique, jointe à une distance intercharge optimum dans ce zwitterion, abaisse considérablement l'énergie de décarboxylation des acides benzothiazolyl-2-glyoxylique hydraté (3) et α -amino-benzothiazolyl-2-acétique protoné (7). Dans la suite de notre discussion ces deux propriétés seront appelées facteurs structuraux.

Ces facteurs structuraux à eux seuls sont insuffisants pour assurer la décarboxylation spontanée des acides 3 et 7: il faut encore que l'énergie d'activation de la réaction soit considérablement abaissée par l'influence de facteurs électroniques. L'acide benzothiazolyl-2-acétique (10) qui ne possède que les facteurs structuraux, et l'acide α -amino-benzothiazolyl-2-acétique sous forme de sel interne 7a qui ne possède que les facteurs électroniques, ne se décarboxylent pas à la température ordinaire.

Les facteurs électroniques stabilisent les carbanions 4a–4b, intermédiaires de la décarboxylation, par effet inductif ou par un effet de conjugaison. Nous avons montré [1] que le carbanion du type 4b formé par la décarboxylation de l'acide benzothiazolyl-2-glyoxylique est stabilisé par résonance, par l'influence du reste benzothiazolyle. La distinction entre l'effet inductif et l'effet de résonance n'est pas aisée. On peut dire que dans le contribuant 4b l'atome de carbone négatif du carbanion est sp^3 et peut

Schéma 5

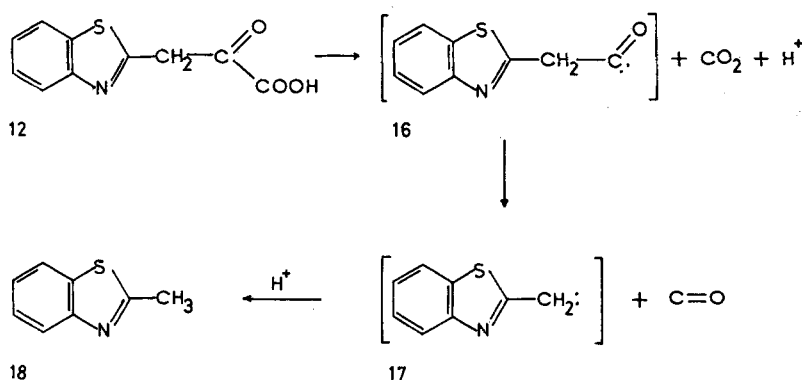


ainsi délocaliser sa charge, tandis que le contribuant **4a** stabilise sa charge négative par effet inductif des deux hydroxyles geminaux dans une orbitale riche en caractère 2s.

Le carbanion **4a** (schéma 5) peut se former également en milieu alcalin par saponification du benzothiazolyl-2-glyoxylate d'éthyle (**1**). En effet, l'hydrolyse du benzothiazolyl-2-glyoxylate de sodium (**2a**) produit, fournit l'acide correspondant (comme hydrate) **3** (schéma 1), qui se décarboxyle spontanément. Il est intéressant de remarquer que la saponification à température ordinaire fournit seulement l'acide benzothiazole-carboxylique-2 (**6**) alors qu'à ébullition cet acide et la (benzothiazole-carboxyl-2)-oïne (**5**) se forment en quantité égale. Cela provient probablement du fait que les énergies d'activation de la formation de l'acyloïne (formation qui est une succession de réactions) sont notablement plus élevées que l'énergie d'activation de l'oxydation du carbanion **4a** en acide benzothiazole-carboxylique-2 (**6**).

L'hydratation de la fonction cétonique de l'acide benzothiazolyl-2-glyoxylique (**3**) favorise la décarboxylation non seulement par effet de structure, en transformant le carbone α sp^2 en carbone α sp^3 , mais aussi en stabilisant le carbanion par l'effet inductif des deux hydroxyles. On peut donc prévoir que si le caractère électrophile de la fonction cétonique est trop faible pour qu'elle puisse s'hydrater, le produit de la décarboxylation sera très différent. En effet, l'intermédiaire d'une telle décarboxylation

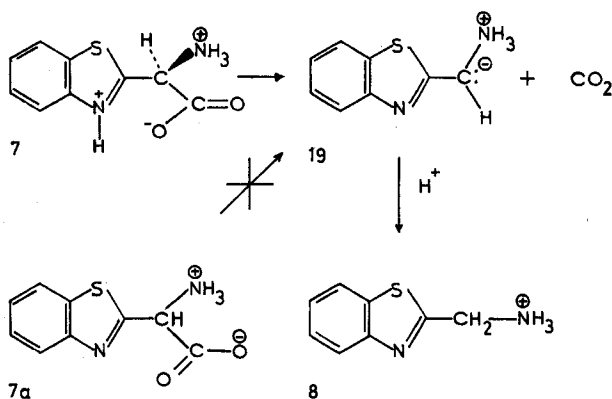
Schéma 6



serait un oxo-carbanion **16** (schéma 6), si instable qu'il se transformerait en un carbanion plus stable **17** avec perte d'oxyde de carbone (voir la décarboxylation thermique de l'acide benzothiazolyl-2-pyruvique (**12**)). L'effet inductif est nettement mis en évidence chez l'acide α -amino-benzothiazolyl-2-acétique protoné (**7**) (voir schéma 7) qui se décarboxyle spontanément. Le chlorhydrate de cet acide α -aminé fournit un carbanion fortement stabilisé par la fonction ammonium voisine, l'ion dipolaire formant un ylides **19**. On peut prévoir que la charge négative de cet ion sera stabilisée dans une orbitale riche en caractère 2s. Par contre, l'acide α -amino-benzothiazolyl-2-acétique dans sa forme iso-électrique **7a** qui ne se décarboxyle pas spontanément, possède bien les mêmes facteurs électroniques, mais non les facteurs structuraux: il forme, en effet, un zwitterion non pas avec l'azote hétérocyclique, mais avec l'azote α -aminé.

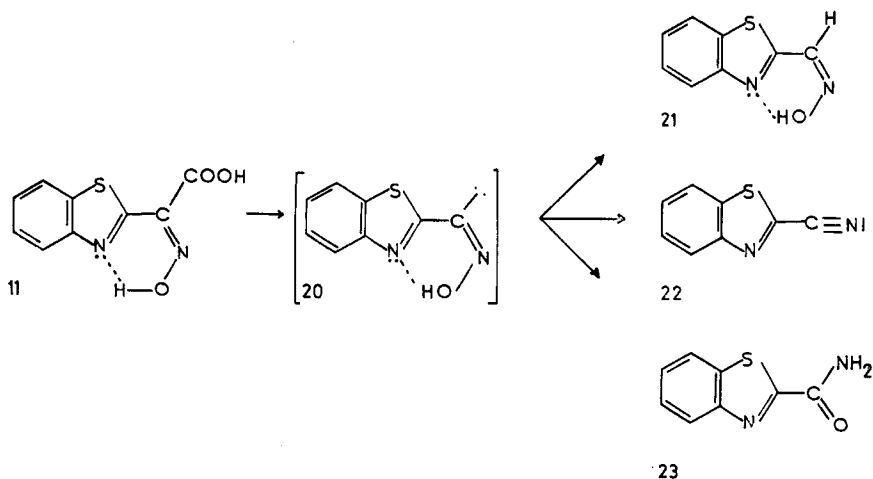
L'acide benzothiazolyl-2-pyruvique (**12**) se décarboxyle à la chaleur, fournissant du méthyl-3-benzothiazole (**18**) pour les raisons évoquées plus haut (schéma 6).

Schéma 7



La décarboxylation thermique de l'acide α -hydroximino-benzothiazolyl-2-acétique (11) produit non seulement la benzothiazolole-oxime-2 attendue (21), mais encore du cyano-2-benzothiazole (22) et du benzothiazolole-carbonamide-2 (23) provenant d'un réarrangement du carbanion 20 (schéma 8).

Schéma 8



Les modèles moléculaires des acides étudiés dans ce mémoire et l'étude de la réactivité de leur carbanion permettent d'établir que la décarboxylation « spontanée » dépend :

a) de facteurs structuraux : la planéité d'un zwitterion engageant le carboxyle et l'azote hétérocyclique, et l'hybridation sp^3 du carbone α , qui fixe la distance séparant les charges du zwitterion à 2,2 Å environ ;

b) de facteurs électroniques : la stabilisation du carbanion par effet de résonance (influence du reste benzothiazolyle) et par effet inductif (influence des hydroxyles géminaux du carbanion 4a et de la fonction ammonium dans l'ylide 19).

Parmi les acides étudiés dans ce mémoire, seul le cétohydrate de l'acide benzothiazolyl-2-glyoxylique (3) et le chlorhydrate de l'acide α -amino-benzothiazolyl-2-acétique (7) possèdent ces deux catégories de facteurs.

Partie expérimentale³⁾

1. Méthodes analytiques. – Pour les analyses centésimales⁴⁾, les produits ont été séchés sous 0,05 Torr à 78°. Les F. (corrigés) ont été déterminés sur la platine chauffante du microscope de Kofler. Les spectres IR. ont été établis avec le spectrophotomètre *Perkin-Elmer* 257; leurs caractéristiques sont données sous 4. Les spectres de masse ont été obtenus avec le spectromètre *Atlas* CH-4 au centre de spectrométrie de masse de l'Université de Genève par le Professeur A. Buchs.

2. Synthèses. – 2.1. *Acide benzothiazole-carboxylique-2* (6), préparé selon [6]. Rdt 53%, F. 106° (avec décarboxylation).

2.2. *Acide benzothiazolyl-2-acétique* (10). – 2.2.1. Via le *benzothiazolyl-2-malonate d'éthyle* préparé selon [7]. Rdt 63,7%.

2.2.2. Via le *benzothiazolyl-2-acétate d'éthyle*: A une solution (36,3 g) 0,29 mmole de *o*-amino-thiophénol dans 700 ml d'éther anhydre, on ajoute 29,3 g (0,29 mmole) de $(C_2H_5)_3N$, puis goutte à goutte en 15 min, à température ordinaire, 43,6 g (0,29 mmole) de chlorure d'acide du monoester éthylique de l'acide malonique. On agite la suspension pendant 2 h, essore le $(C_2H_5)_3N \cdot HCl$ et évapore le filtrat. Le résidu est un liquide. Rdt 52 g (81%), $n_D^{20} = 1,5770$.

$C_{11}H_{11}NO_2S$	Calc.	C 59,72	H 4,97	N 6,33	S 14,50%
(221,26)	Tr.	„ 59,63	„ 5,04	„ 6,47	„ 14,47%

A l'ébullition (Eb. 154°/0,6 Torr), l'ester se décompose, fournissant de la *bis*-(benzothiazolyl-2)-cyclobutanedione-1,3), probablement par dimérisation dubenzothiazolyl-2-cétène. (Ce dernier serait le produit d'une réaction E_1 que subit le benzothiazolyl-2-acétate d'éthyle à ébullition.) F. 297–300°. La structure de cette cyclo-butadiénone est confirmée par le SM.: $M^+ = 350$.

$C_{18}H_{10}N_2O_2S_2$	Calc.	C 61,69	H 2,87	N 7,99	S 18,29%
(350,40)	Tr.	„ 61,65	„ 2,96	„ 8,19	„ 18,21%

Lorsque pour la synthèse de l'ester on utilise un excès de $(C_2H_5)_3N$, on favorise la formation *benzo-oxo-3-dihydrothiazine-1,4-carboxylate-2 d'éthyle*: F. 141–145°.

$C_{11}H_{11}NO_3S$	Calc.	C 55,68	H 4,67	N 5,90	S 13,51%
(237,26)	Tr.	„ 55,75	„ 4,65	„ 5,93	„ 13,50%

2.2.3. *Acide benzothiazolyl-2-acétique* (10). Une suspension de 1,7 mmole de l'ester préparé selon 2.2.2. dans 10 ml de HCl 12N est chauffée à reflux 2 h, puis essorée. Le résidu est extrait par de l'éther; la phase étherée est extraite par une solution de $NaHCO_3$. L'acide 10 cristallise par neutralisation de cette solution aqueuse; 0,262 g (80%).

$C_9H_7NO_2S$ (193,20)	Calc.	C 55,94	H 3,64	N 7,24%	Tr.	C 56,05	H 3,16	N 7,27%
------------------------	-------	---------	--------	---------	-----	---------	--------	---------

2.3. *Benzothiazolyl-2-glyoxylate d'éthyle* (1) selon [8]. F. 60–61°, analyse élémentaire (C,H,N,S) conforme à la théorie.

2.4. *(Ethoxycarbonyl-6-benzothiazolyl-2)-glyoxylate d'éthyle* (15) selon [8]. F. 82–85°, analyse élémentaire (C,H,N,S) conforme à la théorie.

2.5. *Cétohydrate de l' (éthoxycarbonyl-6-benzothiazolyl)-2-glyoxylate d'éthyle* (15a). A une solution de 614 mg (2 mmoles) de 15 dans 20 ml de diméthylsulfoxyde, on ajoute de l'eau jusqu'au premier trouble. Le cétohydrate cristallise rapidement. Isolé, il est lavé par du $(CH_3)_2S=O$, puis par de l'éther: 520 mg (80%). F. 78–81° (décomp. en 15).

$C_{14}H_{15}NO_6S$ (325,33)	Calc.	C 51,68	H 4,64	N 4,30%	Tr.	C 51,68	H 4,78	N 4,41%
------------------------------	-------	---------	--------	---------	-----	---------	--------	---------

2.6. *Acide α -hydroximino-benzothiazolyl-2-acétique* (anti) (11). – 2.6.1. *α -Hydroximino-benzothiazolyl-2-acétate d'éthyle*.

³⁾ L'élimination des solvants est toujours effectuée sous pression réduite dans un évaporateur rotatif.

⁴⁾ Exécutées au lab. de micro-analyses du Lab. de Chimie analytique de l'Université par le Dr K. Eder.

2.6.1.1. *Isomère anti* ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$) (**11a**) par l'action du NO_2Na sur le benzothiazolyl-2-acétate

d'éthyle. A une suspension de 20 g (80 mmoles) de **25** dans 200 ml de HCl 1 N, on ajoute sous forte agitation goutte à goutte, une solution de 10 g de NO_2Na dans 20 ml H_2O . Très rapidement l'oxime **11a** cristallise. Après 1 h onessore, lave à l'eau et sèche le produit qui est recristallisé dans un mélange éther de pétrole-éther: 12,59 g (58%): F. 123–126°. Cette oxime présente une absorption d'un carboxyle ester non chélaté à 1740 cm^{-1} (nujol) (IR. v. 4.); nous la considérons donc comme l'isomère *anti* **11a**.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	Calc.	C 52,78	H 4,02	N 11,19	S 12,81%
(250,27)	Tr.	„ 52,87	„ 4,08	„ 11,20	„ 12,75%

2.6.1.2. *Isomère syn* ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$) (**11b**) par l'action de NH_2OH sur le benzothiazolyl-2-glyoxylate

d'éthyle (**1**). A une solution de 1,1 g (4,7 mmoles) de **1** dans 10 ml d'éthanol anhydre, on ajoute 1 ml de pyridine et 347,5 mg (5 mmoles) de $\text{HCl} \cdot \text{NH}_2\text{OH}$. On porte la solution 10 min à 65°. On l'évapore et reprend le résidu par de l'eau; un mélange de **11a** et **11b** cristallise. On isole l'isomère *syn* (**11b**) par cristallisation fractionnée dans de l'éther de pétrole, solvant dans lequel il est beaucoup plus soluble que l'isomère *anti* (**11a**). F. 122–124°. Cette oxime présente une absorption d'un carbonyle ester chélaté, à 1705 cm^{-1} (nujol) (IR. v. 4.). Nous la considérons donc comme l'isomère *syn* (**11b**).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	Calc.	C 52,78	H 4,02	N 11,19	S 12,81%
(250,27)	Tr.	„ 52,71	„ 4,07	„ 11,20	„ 12,74%

2.6.2. *Acide α -hydroximinobenzothiazolyl-2-acétique-anti* (**11**). Une solution de 8 g (32 mmoles) de **11a** dans 240 ml de NaOH à 10% est chauffée 10 min au bain-marie. La solution refroidie est diluée par 1 vol. d'eau, puis neutralisée avec HCl 1 N. L'acide **15** cristallise. Il est recristallisé dans l'eau par neutralisation de sa solution alcaline: 6,8 g (96%): F. 156–157°. Cet acide forme des complexes avec des métaux bivalents, en particulier avec Fe^{2+} .

$\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	Calc.	C 48,64	H 2,71	N 12,60	S 14,42%
(222,21)	Tr.	„ 48,75	„ 2,83	„ 12,75	„ 14,40%

2.7. *Acide α -amino-benzothiazolyl-2-acétique* (**7a**): préparé à partir de l'acide α -hydroximinobenzothiazolyl-2-acétique-*anti* (**11**), dont on hydrogène 1,97 g (8,9 mmoles) dans 100 ml de méthanol en présence de 400 mg de charbon palladié à 10%. Après 25 min la consommation d'hydrogène est de 85% de la th. On filtre et lave le résidu par une solution de Na_2CO_3 à 10%. Le filtrat est neutralisé à pH 7. L'acide **7a** cristallise; 1,5 g (81%); F. 147–150° (avec décarboxylation).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (208,32)	Calc.	C 51,90	H 3,87	N 13,45%	Tr.	C 51,76	H 3,89	N 13,48%
---	-------	---------	--------	----------	-----	---------	--------	----------

2.8. *Chlorhydrate d' α -amino-benzothiazolyl-2-acétate d'éthyle* (**7b**). On hydrogène pendant 60 min 2 g (8 mmoles) d' α -hydroximinobenzothiazolyl-2-acétate d'éthyle *anti* (**11a**) dans 100 ml de méthanol contenant 0,229 ml (8 mmoles) de HCl en présence de 400 mg de charbon palladié à 10%. Après essorage et évaporation du solvant, on cristallise le chlorhydrate **7b** dans de l'éther: 1,5 g (69%); F. 164–167°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$	Calc.	C 48,43	H 4,43	N 10,27	S 11,75%
(272,74)	Tr.	„ 48,55	„ 4,41	„ 10,55	„ 11,75%

2.9. *Acide (benzothiazolyl-2)-3-propionique* (**13**): préparé selon [9]. F. 109° (litt. 101–103° [9]); sublimable à pression ordinaire sans décarboxylation. Analyse élémentaire (C,H,N,S) conforme à la théorie.

2.10. *Acide benzothiazolyl-2-pyruvique* (**12**) préparé selon [10]: F. 173°.

3. Décarboxylations. – 3.1. *Décarboxylations à temp. ordinaire.*

3.1.1. De l'acide benzothiazolyl-2-glyoxylique (**3**), *in situ* lors de l'hydrolyse de son ester éthylique **1**. Une solution de 0,921 g (3 mmoles) de **1** dans 100 ml de HCl 6 N est gardée à température ordinaire 24 h à l'abri de la lumière; onessore le précipité rouge formé; 0,587 g (60%) de (benzothiazol-carboxyle)-2-oïne (**5**) pure. F. 320°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$	Calc.	C 58,80	H 3,07	N 8,58	S 19,63%
(326,35)	Tr.	„ 58,93	„ 3,16	„ 8,52	„ 19,69%

Le filtrat est amené à pH 2: cristallisation de 0,215 g (40%) d'acide benzothiazolyl-2-carboxylique (6), F. 105°.

$C_8H_5NO_2S$ Calc. C 53,61 H 2,80 N 7,81 S 17,86%
(179,16) Tr. „ 53,84 „ 2,92 „ 7,80 „ 17,85%

3.1.2. De l'acide α -amino-benzothiazolyl-2-acétique comme chlorhydrate (7a-Cl⁻). A une solution de 1,04 g (5 mmoles) de 7 dans 100 ml d'un mélange méthanol-eau 1:1, on ajoute 0,83 ml (5 mmoles) de HCl 6N. Après 5 min on évapore la solution à la température ordinaire; on obtient quantitativement le chlorhydrate du méthylamino-2-benzothiazole (8); F. 227–230°.

$C_8H_8N_2S \cdot HCl$ Calc. C 47,87 H 4,51 N 13,96 S 15,97%
(200,67) Tr. „ 48,05 „ 4,65 „ 14,00 „ 15,87%

3.2. Décarboxylations thermiques. – 3.2.1. De l'acide α -hydroximino-benzothiazolyl-2-acétique anti (11). On fond 100 mg (0,45 mmole) de 11 à 157° dans un tube à sublimer, puis refroidit rapidement la fonte. On élève progressivement la température: à 90° subliment 60 mg de cyano-2-benzothiazole (22); F. 69–71°.

$C_8H_4N_2S$ Calc. C 59,97 H 2,51 N 17,48 S 20,01%
(160,20) Tr. „ 60,17 „ 2,52 „ 17,59 „ 20,06%

A 160° subliment 35 mg de benzothiazole-carbonamide-2 (23), F. 228–229°.

$C_8H_6N_2OS$ (178,21) Calc. N 15,72% Tr. N 15,61%

Le résidu contient l'oxime du benzothiazole-carbaldéhyde-2 (21) et le benzothiazole-carbonamide-2 (23). On les sépare par cristallisation fractionnée dans le méthanol. L'oxime obtenue présente le même spectre IR. que l'oxime préparée à partir du benzothiazole-carbaldéhyde-2.

3.2.2. De l'acide benzothiazolyl-2-pyruvique (12). En fondant cet acide à 173° sur la platine chauffante du microscope de Kofler, on obtient une fonte dont on peut retirer du méthyl-2-benzothiazole (18) par extraction à l'éther de pétrole; $n_D^{20} = 1,6168$, spectre IR. identique à celui d'un échantillon authentique.

4. Spectres IR. (nujol): principales bandes d'absorption (intensité: F forte, mf moyenne, f faible, ep. épaulement).

Produit	Nombres d'ondes (cm ⁻¹)					
Ac. benzothiazole-carboxylique-2 (6)	2630 f	2480 f	1710 F	1590 f	1555 f	1502 F
	1420 mf	1320 f	1290 mf	1270 F	1112 F	1060 f
	940 f	920 f	880 f	769 f	762 mf	755 F
	725 F	720 F				
Ac. benzothiazolyl-2-acétique (10)	2700 f	2650 f	2500 f	1710 F	1510 m	1435 F
	1222 F	1280 f	1230 F	1210 F	1120 F	1062 f
	1015 mf	958 f	888 f	872 f	755 F	745 mf
	725 F	705 f				
Benzothiazolyl-2-malonate d'éthyle	3180 f	1645 F	1625 F	1590 m	1510 F	1500 F
	1395 F	1347 F	1330 F	1290 F	1248 F	1232 F
	1180 f	1150 f	1100 f	1070 f	1040 F	1018 m
	952 f	795 F	760 f	750 F	720 f	
Bis-(benzothiazolyl-2)-cyclobutanedione-1,3	3100 f	3070 f	1640 F	1625 mf	1605 mf	1672 mf
	1665 F	1422 f	1400 f	1350 f	1320 f	1287 f
	1242 mf	1235 mf	1205 f	1197 f	1030 f	990 mf
	945 mf	900 f	818 F	770 mf	760 mf	748 F
	725 mf	695 f	678 f			
Benzo-oxo-3-dihydro-thiazine-1,4-carboxylate-2 d'éthyle	3310 f	3200 m	3110 f	3060 f	1742 F	1730 F
	1675 F	1585 m	1482 F	1420 m	1375 m	1290 m
	1270 f	1247 m	1235 f	1225 f	1202 m	1158 f
	1138 f	1108 f	1082 f	1035 f	1021 m	965 f
	947 f	895 f	870 f	847 f	810 m	760 F
	700 f	660 m				

Produit	Nombres d'ondes (cm ⁻¹)					
Benzothiazolyl-2-glyoxylate d'éthyle (1)	1747 <i>F</i>	1690 <i>F</i>	1652 <i>f</i>	1595 <i>f</i>	1550 <i>f</i>	1455 <i>mf</i>
	1330 <i>F</i>	1302 <i>F</i>	1271 <i>F</i>	1207 <i>F</i>	1170 <i>f</i>	1125 <i>mf</i>
	1057 <i>mf</i>	1020 <i>mf</i>	1012 <i>mf</i>	942 <i>F</i>	808 <i>f</i>	760 <i>F</i>
	727 <i>F</i>	657 <i>mf</i>				
(Ethoxycarbonyl-6-benzothiazolyl)-2-glyoxylate d'éthyle (15)	1740 <i>F</i>	1720 <i>F</i>	1695 <i>F</i>	1600 <i>f</i>	1458 <i>F</i>	1440 <i>F</i>
	1387 <i>m</i>	1365 <i>m</i>	1332 <i>m</i>	1315 <i>f</i>	1305 <i>f</i>	1280 <i>F</i>
	1260 <i>F</i>	1225 <i>m</i>	1210 <i>F</i>	1130 <i>F</i>	1120 <i>m</i>	1110 <i>m</i>
	1092 <i>f</i>	1050 <i>f</i>	1022 <i>m</i>	1000 <i>m</i>	938 <i>m</i>	905 <i>f</i>
	898 <i>f</i>	870 <i>f</i>	862 <i>f</i>	840 <i>m</i>	770 <i>F</i>	742 <i>m</i>
	725 <i>m</i>	670 <i>m</i>				
α -Hydroximino-benzothiazolyl-2-acétate d'éthyle (<i>anti</i>) (11a)	3150 <i>mf</i>	1740 <i>F</i>	1590 <i>f</i>	1560 <i>f</i>	1500 <i>F</i>	1332 <i>F</i>
	1315 <i>f</i>	1280 <i>f</i>	1220 <i>F</i>	1097 <i>f</i>	1072 <i>mf</i>	1030 <i>F</i>
	1018 <i>f</i>	1055 <i>mf</i>	885 <i>f</i>	855 <i>f</i>	762 <i>F</i>	730 <i>mf</i>
	725 <i>mf</i>					
α -Hydroximino-benzothiazolyl-2-acétate d'éthyle (<i>syn</i>) (11b)	3085 <i>f</i>	3050 <i>f</i>	1705 <i>F</i>	1600 <i>f</i>	1560 <i>mf</i>	1402 <i>mf</i>
	1330 <i>F</i>	1285 <i>F</i>	1255 <i>mf</i>	1190 <i>F</i>	1165 <i>f</i>	1135 <i>f</i>
	1090 <i>F</i>	1050 <i>F</i>	1040 <i>F</i>	1012 <i>mf</i>	870 <i>mf</i>	855 <i>mf</i>
	818 <i>mf</i>	765 <i>F</i>	735 <i>mf</i>	710 <i>f</i>	690 <i>f</i>	
Ac. α -hydroximino-benzothiazolyl-2-acétique (<i>anti</i>) (11)	3440 <i>F</i>	2700 <i>f</i>	2560 <i>f</i>	2470 <i>mf</i>	2355 <i>f</i>	1930 <i>f</i>
	1720 <i>F</i>	1585 <i>f</i>	1555 <i>f</i>	1490 <i>F</i>	1450 <i>F</i>	1330 <i>mf</i>
	1312 <i>f</i>	1292 <i>f</i>	1220 <i>f</i>	1170 <i>f</i>	1065 <i>F</i>	972 <i>F</i>
	948 <i>f</i>	920 <i>mf</i>	882 <i>f</i>	778 <i>F</i>	762 <i>F</i>	732 <i>mf</i>
	720 <i>f</i>					
Ac. α -amino-benzothiazolyl-2-acétique (7a)	3050 <i>mf</i>	<i>ep.</i>	2730 <i>mf</i>	2665 <i>mf</i>	2620 <i>ep.</i>	1665 <i>F</i>
	1640 <i>F</i>	1610 <i>F</i>	1592 <i>mf</i>	1578 <i>F</i>	1502 <i>F</i>	1435 <i>mf</i>
	1400 <i>mf</i>	1355 <i>F</i>	1315 <i>mf</i>	1292 <i>mf</i>	1250 <i>f</i>	1060 <i>mf</i>
	1012 <i>F</i>	1070 <i>f</i>	1035 <i>mf</i>	1010 <i>f</i>	932 <i>f</i>	902 <i>mf</i>
	885 <i>mf</i>	855 <i>f</i>	755 <i>F</i>	740 <i>mf</i>	728 <i>F</i>	675 <i>mf</i>
Ac. (benzothiazolyl-2)-3-propionique (13)	3065 <i>f</i>	2740 <i>f</i>	2660 <i>f</i>	2665 <i>f</i>	2500 <i>f</i>	1712 <i>F</i>
	1595 <i>f</i>	1560 <i>f</i>	1502 <i>F</i>	1440 <i>F</i>	1418 <i>mf</i>	1318 <i>f</i>
	1278 <i>F</i>	1260 <i>mf</i>	1240 <i>f</i>	1197 <i>F</i>	1172 <i>ep.</i>	1162 <i>F</i>
	1125 <i>f</i>	1065 <i>f</i>	1015 <i>f</i>	975 <i>f</i>	920 <i>f</i>	880 <i>mf</i>
	855 <i>f</i>	772 <i>f</i>	755 <i>F</i>	730 <i>F</i>	721 <i>f</i>	700 <i>f</i>
	635 <i>mf</i>					
Ac. benzothiazolyl-2-pyruvique (12)	3105 <i>mf</i>	3065 <i>mf</i>	2715 <i>ep.</i>	2685 <i>mf</i>	2645 <i>mf</i>	1698 <i>F</i>
	1605 <i>f</i>	1585 <i>f</i>	1535 <i>F</i>	1505 <i>F</i>	1435 <i>F</i>	1415 <i>mf</i>
	1350 <i>mf</i>	1335 <i>mf</i>	1315 <i>f</i>	1290 <i>f</i>	1265 <i>F</i>	1230 <i>mf</i>
	1220 <i>f</i>	1160 <i>f</i>	1129 <i>mf</i>	1075 <i>f</i>	1050 <i>f</i>	932 <i>mf</i>
	875 <i>f</i>	860 <i>f</i>	752 <i>F</i>	725 <i>f</i>	650 <i>f</i>	

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* (subside n° 3763) et la *Maison F. Hoffmann-La Roche* à Bâle, qui nous ont permis de réaliser ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] P. Baudet & Cl. Otten, *Chemistry & Ind.* 1968, 485.
- [2] K. J. Pederson, *J. physic. Chemistry* 38, 559 (1934); H. Schenkel & M. Schenkel-Rudin, *Helv.* 31, 514 (1948); R. A. Fairclough, *J. chem. Soc.* 1938, 1186; F. H. Verhoek, *J. Amer. chem. Soc.* 56, 571 (1934); 61, 186 (1939); J. Hine, N. W. Burske, M. Hine & P. B. Longford, *ibid.* 79, 1406 (1957); G. E. Hall, R. Piccolini & J. D. Roberts, *ibid.* 4540 (1955).
- [3] M. R. F. Ashworth, R. P. Daffern & D. Lt. Hammick, *J. chem. Soc.* 1949, 809.

- [4] *D. Lt. Hammick* et coll. *J. chem. Soc.* 1937, 1724; 1939, 809; 1949, 173, 650, 2577; *H. Schenkel & M. Schenkel-Rudin*, *Helv.*, 31, 924 (1948).
 [5] *H. Schenkel & R. Mory*, *Helv.* 33, 16 (1950).
 [6] *H. Gilman & J. A. Beel*, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 2328 (1948).
 [7] *D. E. Werrall & A. W. Philipp*, *J. Amer. chem. Soc.* 62, 424 (1940).
 [8] *P. Baudet & Cl. Otten*, *Helv.*, à publier.
 [9] *F. S. Babichev & N. Y. Derbach*, *Ukrain. Khim. Zhur.* 22, 208 (1956) [*Chem. Abstr.* 51, 373c (1957)].
 [10] *W. Borsche & W. Doeller*, *Liebigs Ann. Chem.* 537, 53 (1939).

198. Synthese von 2,7-Dioxa-isotwistan und 2,7-Dioxtwistan

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von **C. Ganter** und **K. Wicker**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

(4: IX. 69)

Summary. The syntheses of 2,7-dioxa-isotwistane (**14**), 2,7-dioxa-twistane (**19**), and some of their derivatives (**6–13** and **15–18**) are described.

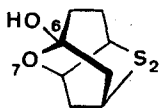
The twistane-skeleton was obtained by a molecular rearrangement starting from the iodo-isotwistane compound **8**.

In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über einfache Synthesen von Verbindungen des 2,7-Dioxa-isotwistan- (**6–14**) und 2,7-Dioxtwistan-Typus (**15–19**)²⁾.

1. Synthesen. – Als Ausgangsmaterial verwendete man das aus 1,5-Cyclooctadien leicht zugängliche *endo,endo*-2,6-Diacetoxy-9-oxabicyclo[3.3.1]nonan (**1**) [2]. Pyrolyse (ca. 5 Min. bei ca. 400°) der Diacetoxyverbindung **1** und anschliessende basische Hydrolyse der Reaktionsprodukte lieferte ein chromatographisch leicht auftrennbares Gemisch von Dien **5** [3]³⁾, Diol **2** sowie *endo*-2-Hydroxy-9-oxabicyclo[3.3.1]nonen-(6) (**4**)⁴⁾ (ca. 50% in bezug auf eingesetztes Diacetat **1**), das auch als Acetat **3** charakterisiert worden ist. Behandlung des ungesättigten Alkohols **4** mit einer wässrigen Lösung von Quecksilber (II)-acetat bei Zimmertemperatur ergab 10-Acetoxymercuri-2,7-

¹⁾ Eine ausführliche Mitteilung soll später in dieser Zeitschrift erscheinen.

²⁾ Von Verbindungen mit 2,7-Dihetero-isotwistan- bzw. 2,7-Dihetero-twistan-Gerüsten ist bisher erst ein Derivat, das 6-Hydroxy-2-thia-7-oxa-isotwistan (**a**), beschrieben worden [1].



a

³⁾ Bei längeren Pyrolysenzeiten erhält man vorwiegend 9-Oxabicyclo[3.3.1]nonadien-(2,6) (**5**) [3]. Dies stellt somit eine neue einfache Synthese des Diens **5** dar.

⁴⁾ Die analytischen und spektroskopischen Daten aller hier beschriebenen neuen Verbindungen stimmen mit den zugeordneten Strukturen überein. Die neuen Verbindungen sind in einer Tabelle (S. 1697) zusammengestellt.