

WALTER FRIEDRICH, FRITZ KRÖHNKE und PETER SCHILLER

## 4H-1,4-Benzthiazine aus Benzthiazoliumsalzen

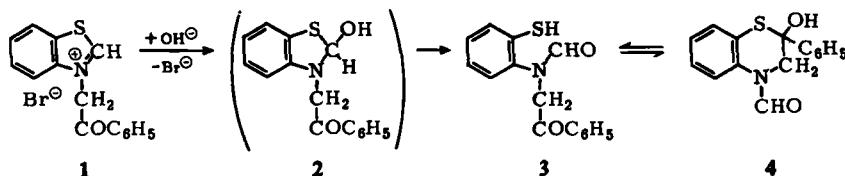
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Gießen

(Eingegangen am 4. Mai 1965)

Das Halbmercaptopol **4** aus *N*-Phenacyl-benzthiazoliumbromid (**1**) geht unter Wasserabspaltung in 2-Phenyl-*N*-formyl-4*H*-1,4-benzthiazin (**5**) über. Der oxidative Übergang in ein Disulfid (**7**) sowie das Verhalten gegenüber elektrophilen Agenzien in alkalischer Lösung widersprechen dem nicht. Die Arbeit beschreibt noch einen zweiten Weg zu 1,4-Benzthiazinen.

Aus den Quartärsalzen des Benzthiazols erhält man mit wäßrigem Alkali unter Ringaufspaltung Alkalosalze von *o*-Amino-thiophenol-Derivaten. Die Reaktion ist umkehrbar<sup>1)</sup>.

Aus *N*-Phenacyl-benzthiazoliumbromid (**1**) läßt sich durch Einwirkung von verdünntem, wäßrigem Alkali oder einfach durch Kochen des Salzes **1** in Wasser eine farblose, halogenfreie Substanz isolieren, für die — als Zwischenstufe im Sinne der



eingangs zitierten Reaktion — die Strukturen **2** und **3** diskutiert worden sind<sup>2)</sup>. Da jedoch in diesem Falle mit Säuren das Ausgangssalz **1** nicht mehr zurückerhalten wird, zudem mit 60-proz. Perchlorsäure — entgegen unserer früheren Annahme<sup>2)</sup> — bereits bei Raumtemperatur sehr glatt 2-Phenyl-*N*-formyl-4*H*-1,4-benzthiazin (**5**) entsteht, dürfte der Verbindung die Konstitution 2-Hydroxy-2-phenyl-*N*-formyl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzthiazin (**4**) zukommen. Sie wird vor allem durch das IR-Spektrum gestützt: breite OH-Bande um 3300/cm und breite, nicht aufgespaltene CO-Absorption bei 1660/cm.

Die Konstitution **4** macht auch die Tatsache verständlich, daß die Substanz, im Gegensatz etwa zum *N*-[*p*-Nitro-benzyl]-Derivat<sup>3)</sup> **6** oder zu *o*-Amino-thiophenol, gegenüber Luftsauerstoff unempfindlich ist.

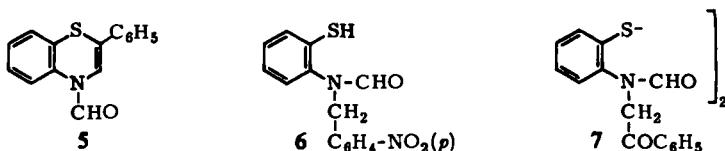
Die Bildung des Benzthiazins **5** entspricht der bekannten Reaktion von Halbmercaptolen zu Vinyl-sulfiden unter dem Einfluß saurer, wasserentziehender Agenzien<sup>4)</sup>.

1) W. H. Mills, L. M. Clark und J. A. Aeschlimann, J. chem. Soc. [London] **123**, 2353 (1923).

2) F. Kröhnke und W. Friedrich, Chem. Ber. **96**, 1195 (1963).

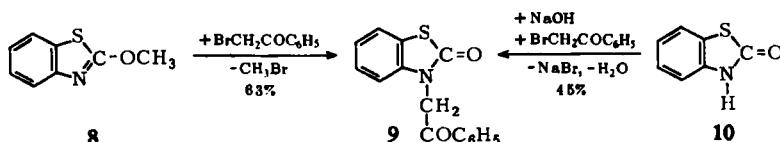
3) W. Friedrich, H. Kehr, F. Kröhnke und P. Schiller, Chem. Ber. **98**, 3808 (1965), nachstehend.

4) N. Kharasch, Organic Sulfur Compounds, Vol. I, S. 134f., Pergamon Press, London 1961.

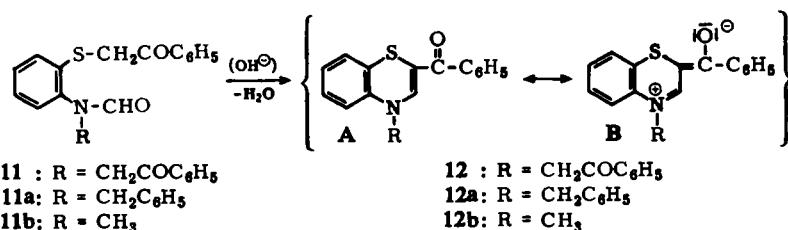


Man darf annehmen, daß in Lösung, vor allem bei höherer Temperatur, neben dem Halbmercaptol **4** die ringoffene Form **3** im Gleichgewicht vorliegt, was dem Zerfall eines Halbmercaptols in Keton und Mercaptan entspricht<sup>5)</sup>. So wird erklärlich, daß man mit Jod oder Wasserstoffperoxyd von der Verbindung **4** zum Disulfid **7** gelangt<sup>2)</sup>. Ebenso erhielten wir bei Reaktionen mit elektrophilen Agenzien in alkalischer Lösung ausschließlich Reaktionsprodukte, die sich vom Thiophenolat von **3** ableiten, also Thioäther oder Thioester<sup>2)</sup>.

Derivate der Pseudobase **2** konnten wir dagegen bisher weder vom Benzthiazoliumsalz **1** noch von **4** her darstellen. Das in diesem Zusammenhang interessierende Dehydroprodukt, das *N*-Phenacyl-benzthiazolone-(2) (**9**), ließ sich vielmehr glatt aus 2-Methoxy-benzthiazol (**8**) mit  $\omega$ -Brom-acetophenon synthetisieren. Dieser im Prinzip bekannte Weg<sup>6)</sup> ist von Sexton und Mitarbb.<sup>7)</sup> mit Erfolg zur Darstellung von 2-Thioxo-benzthiazolinen aus 2-Methyl-



mercapto-benzthiazol verwendet worden und hat gegenüber der von Hunter<sup>8)</sup> beschriebenen Alkylierung von 2-Oxo-benzthiazolin (**10**) den Vorteil, daß man bei ihm ohne alkalisches Reaktionsmedium auskommt. Da zudem 2-Alkoxy-benzthiazole häufig Vorstufen bei der Darstellung der entsprechenden 2-Oxo-benzthiazoline sind<sup>9)</sup>, besteht somit die Möglichkeit, über sie schneller und in diesem Fall auch mit besserer Ausbeute *N*-substituierte Benzthiazolone zu erhalten<sup>10)</sup>.



5) Vgl. A. Schönberg, O. Schütz, G. Arend und J. Peter, Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 2344 (1927).

6) L. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 929 (1897), analoge Beispiele findet man bei K. Eichenberger, A. Staehelin und J. Druey, Helv. chim. Acta **37**, 840 (1954), dort weitere Zitate, vgl. auch G. de Stevens, A. Frutchey, A. Halamandaris und H. A. Luts, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5263 (1957) sowie auch R. Piskala, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 2587.

7) F. P. Reed, A. Robertson und W. A. Sexton, J. chem. Soc. [London] **1939**, 476.

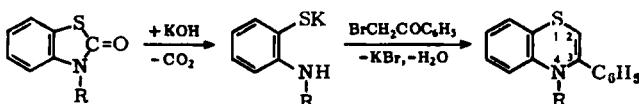
8) R. F. Hunter, J. chem. Soc. [London] **1930**, 125f.

9) R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Bd. V, S. 550, Verlag J. Wiley and Sons Inc., New York (N. Y.) 1957.

10) Weitere Beispiele findet man in der Dissertat. von P. Schiller, Univ. Gießen 1965.

Ein weiterer Weg zu Benzthiazin-Derivaten führt über den Phenacyl-thioäther **11** von **3**. Aus diesem entsteht mit methanolischer Natronlauge das rote *N*-Phenacyl-2-benzoyl-4*H*-1,4-benzthiazin (**12**). Aus dem *N*-Benzyl- (**11a**) und dem *N*-Methyl-Derivat (**11b**) entstehen analog die gleichfalls roten Benzthiazine **12a** und **12b**. Diese 1,4-Benzthiazin-Merocyanine (**12**) zeigen schwach ausgeprägte, positive Solvatochromie, was darauf schließen läßt, daß der unpolare Grundzustand A etwas energieärmer ist als die Betain-Struktur **B**.

Über 4*H*-1,4-Benzthiazine wurde erstmals im Jahre 1957 berichtet<sup>11)</sup>:



Vermutlich haben jedoch die von *Unger*<sup>12)</sup> sowie von *Zincke* und *Baeumer*<sup>13)</sup> beschriebenen, in 4-Stellung unsubstituierten 1,4-Benzthiazine gleichfalls 4*H*-Struktur.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Gewährung einer Unterstützung an W. F. und P. Sch.

Fräulein *M. Barnack* danken wir für die Aufnahme der IR-Spektren.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Molekulargewichte wurden mit einem Mechrolab Osmometer Modell 301 A'' der Fa. Kipp und Zonen gemessen und die IR-Spektren mit einem Gitterspektrometer Modell 125 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen.

*2-Phenyl-N-formyl-4-H-1,4-benzthiazin* (**5**): 271 mg *Halbmercaptol des o-Phenacylformyl-aminoj-thiophenols* (**4**)<sup>2)</sup> (1.00 mMol) werden mit 1 ccm 60-proz. *Perchlorsäure* verrieben. Die Mischung wird kurzzeitig orangefarben, schließlich farblos. Man verreibt mit 2 ccm Wasser, bis die Substanz zu kristallisieren beginnt, läßt einige Zeit bei 0° stehen und isoliert dann 235 mg (92.8 %) Rohprodukt. Aus 50 Tln. Methanol kommen Stäbchen vom Schmp. 137°, kein Verlust. IR-Spektrum (KBr): C=O-Bande bei 1675, C=C-Bande bei 1628/cm. Das Benzthiazin wird am Licht langsam gelb.

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NOS (253.3) Ber. C 71.12 H 4.38 N 5.53 O 6.32 S 12.66

Gef. C 71.10 H 4.40 N 5.56 O 6.60 S 12.80 Mol.-Gew. 246 (in Benzol)

#### 2-Oxo-N-phenacyl-benzthiazolin (**9**)

a) Man löst 1.5 g *2-Oxo-benzthiazolin* (**10**)<sup>8)</sup> (10 mMol) in 5 ccm 2*n* NaOH und setzt 3 ccm Chloroform, dann in kleinen Teilen 2.5 g *ω-Brom-acetophenon* (12.5 mMol) zu, schüttelt 10 Min. und erhitzt anschließend noch etwa 3 Min. auf dem Wasserbad. Nach 2 Tagen saugt man ab, schüttelt das Filtrat mit 20 ccm Chloroform aus und verdampft das Chloroform i. Vak. Der Rückstand wird zusammen mit dem abgesaugten Niederschlag aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (44.6 %) vom Schmp. 161–162°.

b) 826 mg *2-Methoxy-benzthiazol* (**8**)<sup>14)</sup> (5.00 mMol) und 1.0 g *ω-Brom-acetophenon* (5.0 mMol) werden zusammen 5 Stdn. auf 100° erhitzt. Man erhält einen Kristallbrei, der mit 3 ccm Äthanol kurzzeitig erhitzt wird. Nach dem Abkühlen isoliert man 850 mg (63.1 %)

11) *Kiichi Fujii*, Yakugaku Zasshi **77**, 347 (1957), C. A. **51**, 12101c (1957).

12) *O. Unger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 609 (1897).

13) *Th. Zincke* und *J. Baeumer*, Liebigs Ann. Chem. **416**, 108 (1918).

14) *J. D. Kendall* und *H. G. Suggate*, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1503.

kristallines *Benzthiazolon* 9, aus 9 Tln. Eisessig resultieren farblose, glänzende, rechteckige Blättchen vom Schmp. und Misch-Schmp. 161–162°, kein Verlust.

$C_{15}H_{11}NO_2S$  (269.3) Ber. C 66.89 H 4.12 N 5.20 S 11.91

Gef. C 66.80 H 4.10 N 5.37 S 11.90 Mol.-Gew. 287 (in Benzol)

*N-Phenacyl-2-benzoyl-4H-1,4-benzthiazin* (12)<sup>15</sup>): 0.39 g *o-[Phenacyl-formyl-amino]-S-phenacyl-thiophenol* (11)<sup>2</sup> (1.0 mMol) werden in 10 ccm Methanol suspendiert und mit 2 ccm methanol. *n NaOH* versetzt. In der Wärme erfolgt Auflösung unter Rotfärbung. Unter Zusatz von einigen ccm Wasser erhitzt man 10 Min. unter Rückfluß, stellt dann in Eis und saugt ab. Ausb. 0.22 g (59.2%), aus Eisessig/Wasser rote Spieße vom Schmp. 169–171° (Zers.), kein Verlust.

$C_{23}H_{17}NO_2S$  (371.4) Ber. C 74.40 H 4.62 N 3.77 O 8.62

Gef. C 74.31 H 4.60 N 3.80 O 8.80

*N-Benzyl-benzthiazoliumbromid*<sup>15</sup>): 42.8 g = 29.6 ccm *Benzylbromid* (250 mMol) werden in 50 ccm Nitromethan mit 27 g = 21.8 ccm *Benzthiazol* auf dem Wasserbad 1 Stde. erhitzt. Die Lösung wird beim Erwärmen tiefrot. Man versetzt noch heiß mit Aceton und läßt abkühlen. Ausb. 57.5 g (93.9%) Rohprodukt; aus Methanol/Aceton farblose, polyedrische Kristalle vom Schmp. 184–186° (Zers.); kein Verlust.

$C_{14}H_{12}NSJBr$  (306.2) Ber. N 4.58 Gef. N 4.63

*o-[Benzyl-formyl-amino]-S-phenacyl-thiophenol* (11a)<sup>15</sup>): 6.1 g *N-Benzyl-benzthiazoliumbromid* (20 mMol) werden mit 120 ccm Wasser auf ca. 75° erwärmt und unter starkem Rühren mit 5.0 g *ω-Brom-acetophenon* (25 mMol) versetzt. Nun fügt man 40 ccm *n NaOH* zu, kühlt nach 5 Min. ab, dekantiert und saugt ab. Das mit Wasser gewaschene Rohprodukt wird aus 7.5 Tln. Äthanol umkristallisiert: 4.85 g (67.1%) farblose, rhomboedrische Tafeln vom Schmp. 110–112°.

$C_{22}H_{19}NO_2S$  (361.5) Ber. C 73.10 H 5.30 N 3.88 Gef. C 73.22 H 5.33 N 4.02

*N-Benzyl-2-benzoyl-4H-1,4-benzthiazin* (12a)<sup>15</sup>): 1.81 g 11a (5.0 mMol) werden in 10 ccm methanol. *n NaOH* gelöst und nach Zusatz von 15 ccm Methanol auf dem Wasserbad 15 Min. erhitzt. Man kühlt, saugt ab und wäscht mit wenig Methanol/Äther. Ausb. 1.5 g (87.4%) Rohprodukt; aus 10 Tln. Eisessig orangefarbene Prismen vom Schmp. 173–175°.

$C_{22}H_{17}NOS$  (343.4) Ber. C 76.95 H 4.99 N 4.08 O 4.66

Gef. C 76.73 H 5.01 N 4.16 O 4.72

*o-[Methyl-formyl-amino]-S-phenacyl-thiophenol* (11b)<sup>15</sup>): Ansatz: 5.6 g *N-Methyl-benzthiazoliumjodid* (20 mMol) und 5.0 g *ω-Brom-acetophenon* (25 mMol) in 120 ccm Wasser sowie 40 ccm *n NaOH*. Nach 5 Min. Reaktionsdauer wird abgekühlt, vom Reaktionsprodukt dekantiert, mit Wasser gewaschen und aus wenig Äthanol umkristallisiert. Man erhält 5.3 g (92.9%) *Phenacyl-thioäther*, aus 3 Tln. Äthanol farblose Blättchen vom Schmp. 103 bis 105°.

$C_{16}H_{15}NO_2S$  (285.5) Ber. C 67.30 H 5.30 N 4.91 Gef. C 67.11 H 5.42 N 5.10

*N-Methyl-2-benzoyl-4H-1,4-benzthiazin* (12b)<sup>15</sup>): Ansatz: 1.43 g 11b (5.00 mMol) in 10 ccm methanol. *n NaOH* und 15 ccm Methanol. Man erhitzt insgesamt 15 Min. auf dem Wasserbad und gibt nach etwa 5 Min. einige ccm Wasser hinzu: 1.25 g (93.5%), aus Eisessig/Wasser rote Kristalle vom Schmp. 160–162°.

$C_{16}H_{13}NOS$  (267.3) Ber. C 71.85 H 4.91 N 5.24 Gef. C 71.71 H 5.01 N 5.26

<sup>15</sup>) W. Friedrich, Dissertat. Univ. Gießen 1960.