

Lilly Capuano, Winfried Sperling und Rita Zander

Heterocyclisierungen, XI¹⁾

Bildung von Benzoxazinen und Benzothiazinen durch basenkatalysierten O—S-Austausch

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Saarbrücken
und der Fa. Raschig, Ludwigshafen

(Eingegangen am 15. Mai 1972)



Bei der Reaktion von Salicylaldehyd (**1**) mit Methylisothiocyanat in Triäthylamin entsteht anstelle des zu erwartenden Bis-[thioxo-dihydro-benzoxaziny]-äthers **4b** der isomere Bis-[oxo-dihydro-benzothiaziny]-äther **7**: dieser wird als Produkt eines intramolekularen O—S-Austausches aufgefaßt. In Gegenwart von äthanolischer Kalilauge dagegen wird als Hauptprodukt das zu erwartende 4-Hydroxy-2-thioxo-dihydro-benzoxazin **8** gebildet; die Nebenprodukte **5**, **12** und **13** jedoch sind ebenfalls durch O—S-Austausch entstanden.

Heterocyclizations, XI¹⁾

Formation of Benzoxazine and Benzothiazine Derivatives by Base-catalyzed O—S Exchange

Salicylaldehyde (**1**) reacts with methyl isothiocyanate in triethylamine to give the bis(oxo-dihydrobenzothiaziny) ether **7** instead of the expected bis(thioxo-dihydrobenzoxaziny) ether **4b**. The formation of **7** is explained by an intramolecular O—S exchange. In contrast, in the presence of ethanolic potassium hydroxide, the main product is the expected 4-hydroxy-2-thioxo-dihydrobenzoxazine **8**; whereas the formation of the by-products **5**, **12** and **13** likewise involves O—S exchange.



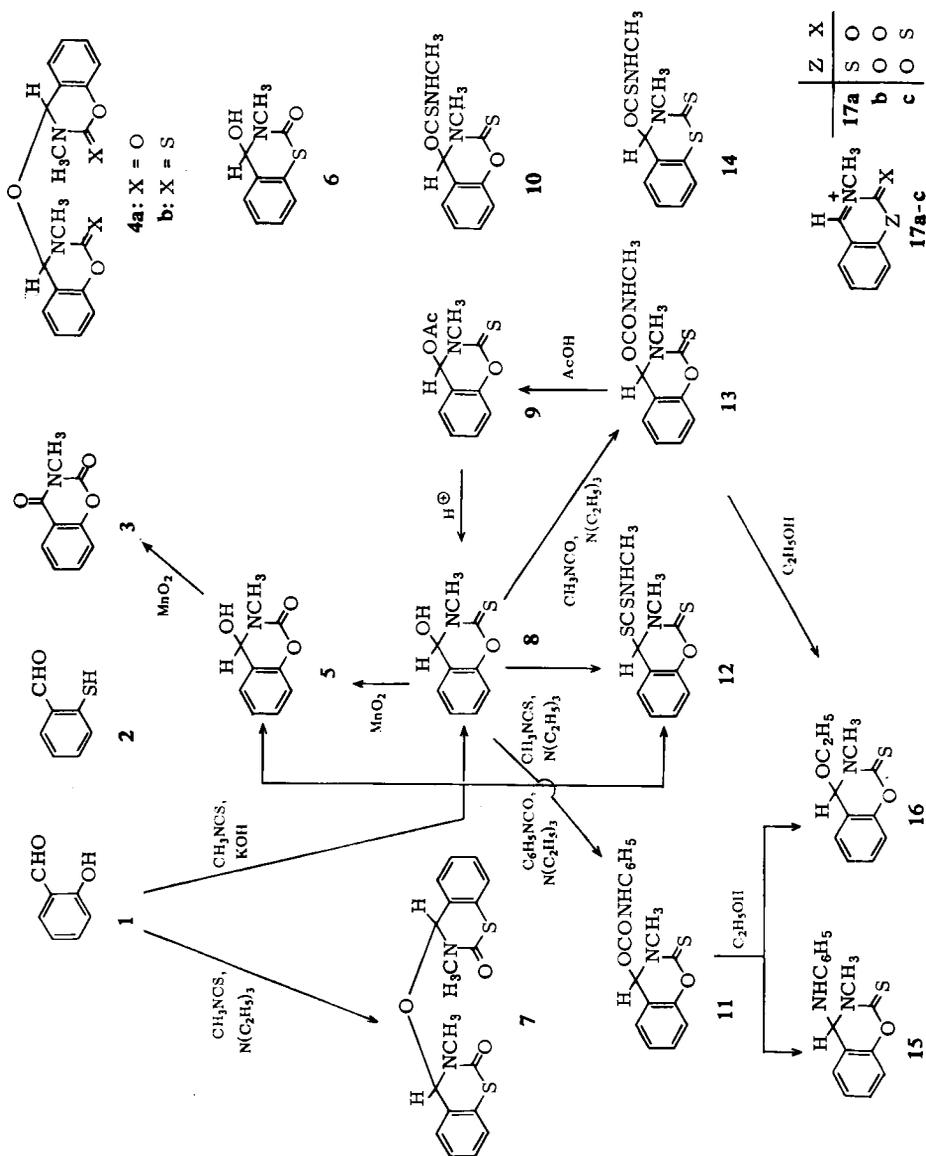
Vor einiger Zeit wurden 4-Hydroxy-2-oxo-3-methyl-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzoxazin (**5**) und der Bis-[2-oxo-dihydro-benzoxaziny]-(4)-äther **4a** durch basenkatalysierte Kondensation von Salicylaldehyd (**1**) mit Methylisocyanat hergestellt^{2–4)}. Wegen der geringen Stabilität von *o*-Mercapto-benzaldehyd (**2**) war es uns nicht gelungen, aus diesem und Methylisocyanat ähnlich die bisher noch unbekanntenen Benzothiazin-Analogen dieser Verbindungen (**6**, **7**) zu gewinnen. Als wir jedoch im folgenden versuchten, Methylisothiocyanat unter Triäthylamin-Katalyse zwischen Hydroxyl- und Aldehydgruppe von **1** zu einem Benzoxazinring einzubauen, erhielten wir überraschenderweise ein Produkt, das wohl die prozentuale Zusammensetzung des zu erwartenden Bis-[thioxo-dihydro-benzoxaziny]-äthers **4b** besitzt, jedoch im IR-Spektrum (KBr) eine starke CO-Bande bei 1724/cm aufweist. Dagegen fehlt eine

¹⁾ X. Mittel.: L. Capuano und H. J. Schrepfer, Chem. Ber. **105**, 2539 (1972).

²⁾ R. E. Strube und F. A. Mackellar, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **83**, 1191 (1964).

³⁾ L. Capuano und M. Zander, Chem. Ber. **100**, 3520 (1967).

⁴⁾ G. Bobowski und J. Shavel jr., J. org. Chemistry **32**, 953 (1967).

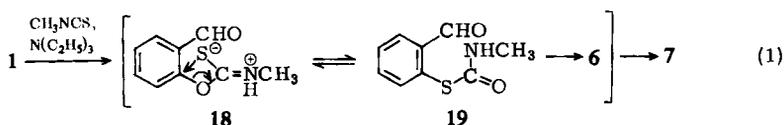


Bande bei 1140–1145/cm, die von den im weiteren beschriebenen 2-Thioxo-dihydrobenzoxazinderivaten **8**, **15**, **16**, nicht aber von **4a**, **5** gezeigt wird und von der C=S-Gruppe herrühren könnte. Diese Befunde sowie auch das NMR- und Massenspektrum machen für die neue Verbindung die Struktur eines mit **4b** isomeren 2-Oxobenzothiazinderivats **7** wahrscheinlich: Im NMR-Spektrum (CDCl₃)*) enthält **7**

*) Tetramethylsilan als innerer Standard.

ähnlich wie **4a**⁴⁾ zwei Methylnsignale bei τ 6.85 und 6.43 und das Signal der Benzylprotonen (4-H) bei 4.34. Das Massenspektrum (70 eV, 120°) enthält den Molekülpeak bei m/e 372, begleitet von (M-1)- und (M-2)-Peaks entsprechend dem Verlust der Benzylwasserstoffe. Der Hauptpeak bei m/e 178 spricht mit großer Wahrscheinlichkeit für das Ion **17a**, in völliger Analogie zu **4a**, dessen Hauptpeak bei m/e 162 entsprechend dem Fragment **17b** gefunden wurde.

Thermische Umlagerungen von offenkettigen *N,N*-Dialkyl-thiocarbaminsäure-*O*-arylethern in die *S*-Arylester sind in der Literatur beschrieben und werden durch einen intramolekularen Mechanismus begründet⁵⁾. Dagegen sind unseres Wissens *O*-*S*-Umlagerungen *im Ring* nicht bekannt. Möglicherweise erfolgt die Bildung von **7** aus **1** und Methylisothiocyanat ebenfalls über einen offenkettigen Thiocarbaminsäure-*O*-arylester **18**, der erst nach Umlagerung in den isomeren *S*-Arylester **19** den Ring schließt (Schema 1):



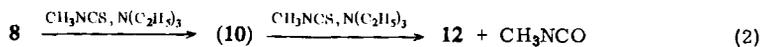
Dagegen reagiert **1** mit Methylisothiocyanat und einer katalytischen Menge äthanolischer Kalilauge hauptsächlich zu dem erwarteten 4-Hydroxy-2-thioxo-dihydrobenzoxazin **8**. Seine Struktur ergibt sich aus den Spektren [im IR (KBr) OH-Bande bei 3226/cm; im NMR-Spektrum ((CD₃)₂SO) NCH₃-Signal bei τ 6.50; CH- bzw. OH-Signale bei 4.05 bzw. 4.18, deren Zuordnung durch Deuterierung erfolgte] und der Reaktion mit aktiviertem MnO₂⁶⁾: diese führt unter *O*-*S*-Austausch zu **5**, das bei längerer Einwirkung zu dem bekannten Dioxo-benzoxazin **3** oxydiert wird.

Als Nebenprodukte von **8** wurden geringe Mengen **5** und eines schwefelreichen Produkts erhalten, das auf Grund von Elementaranalyse, Molekulargewicht (osmometrisch) sowie IR- und NMR-Spektren [im IR (KBr) NH-Bande bei 3195/cm; keine CO-Bande; im NMR-Spektrum (CDCl₃) Methyl dublett und -singulett bei τ 6.68 ($J = 5$ Hz) bzw. 6.51; breites NH-Signal um 1.98] die Struktur eines Dithiocarbaminsäure-benzoxazinylesters **12** oder eines Thiocarbaminsäure-*O*-benzothiazinylesters **14** besitzen könnte. Der Struktur **12** wurde auf Grund des Massenspektrums (70 eV, 120°) der Vorzug gegeben: dieses zeigt kein Molekül-Ion, jedoch ähnlich wie **7** das Ion **17c** bei m/e 178 als Hauptfragment.

Bessere Ausbeuten an **12** erhält man aus **8** und Methylisothiocyanat/Triäthylamin unter gleichzeitiger Bildung des Methylurethans von **8** (**13**). **12** könnte durch zwischenmolekularen *O*-*S*-Austausch zwischen dem auf „normalem“ Wege gebildeten Primäraddukt **10** und Methylisothiocyanat entstanden sein: Der Austausch von *O* gegen *S* erfolgt in Triäthylamin offenbar besonders leicht. Das als Nebenprodukt bei diesem Austausch anfallende Methylisocyanat könnte mit **1** bzw. **8** zu **5** bzw. **13** weiterreagieren (Gleichungen 2-4).

⁵⁾ M. S. Newman und H. A. Karnes, J. org. Chemistry **31**, 3980 (1966).

⁶⁾ Hergestellt nach M. Harfenist, A. Bavey und W. A. Lazier, J. org. Chemistry **19**, 1608 (1954).



In der Tat bildet **8** mit Methyl- und Phenylisocyanat/Triäthylamin quantitativ **13** bzw. das Phenylurethan **11**; diese tauschen in Art der Urethane von Carbinolen mit Pseudobasencharakter die Carbamoyloxygruppe nucleophil gegen die Äthoxy- und Acetoxygruppe von Äthanol bzw. Essigsäure aus und liefern den Äther **16** bzw. den Ester **9**. Bei längerer Einwirkung der Säure zerfällt **9** unter Rückbildung des Carbinols.

Außerdem tauscht **11** die Carbamoyloxygruppe auch intramolekular gegen den Anilinrest aus, wobei **15** gebildet wird⁷⁾. Die Struktur dieser Derivate wurde durch IR- und NMR-Spektren begründet.

Es ist bemerkenswert, daß **1** mit dem elektrophileren Phenylisothiocyanat unter analogen Bedingungen nicht reagiert.

Die wichtigsten IR- und NMR-Daten der neuen Benzoxazin- und Benzothiazinderivate

Nr.	$\nu[\text{cm}^{-1}]^{\text{a)}$			$\tau^{\text{b)}$					
	OH	NH	CO	aromat. H	4-H	CH ₃	CH ₂	OH	NH
7			1724	2.70	4.34	6.85 6.43			
8	3226			2.58	4.05	6.50		4.18	
9			1754	2.66	2.86	7.90 6.42			
11 ^{c)}		3333	1709						
12		3195		2.47—3.06 enthält 4-H		6.68 ($J = 5\text{Hz}$; d) 6.51			1.98
13		3322	1715	2.40—2.90	2.98	7.15 ($J = 5\text{Hz}$; d) 6.42			5.10
15		3289		2.52—3.33	3.97	6.48			5.30
16				2.66	4.13	8.90 (t) 6.40	6.82 (q)		

a) In KBr.

b) **8** in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$; alle anderen in CDCl_3 ; Tetramethylsilan als innerer Standard.

c) Wandelt sich während der Aufnahme des NMR-Spektrums in **15** um.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit durch Sachmittel.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte, im Heizblock bestimmt, sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden nach *Walisch*⁸⁾, die IR-Spektren mit dem Gerät Beckman IR 4 und die NMR-Spektren mit dem Gerät Varian A 60 erhalten.

Bis-[2-oxo-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazinyl-(4)]-äther (7): Zur Mischung von 2.30 g Salicylaldehyd (**1**) und 5.15 g Methylisothiocyanat wurden 2.5 ccm Triäthylamin gegeben: Der sogleich rot werdende Ansatz war nach 4 Tagen aufgehellt und nahezu voll-

⁷⁾ Vgl. *L. Capuano, R. Zander und A. Bolourtschi*, Chem. Ber. **104**, 3750 (1971).

⁸⁾ *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

ständig durchkristallisiert (bei Verzögerung durch Anreiben mit wenig Äther zu beschleunigen). Nach Entfernen des Triäthylamins i. Vak. wurde der noch schmierige Kristallkuchen 3–4 mal mit je 2 ccm Benzol verrieben, bis er pulvrig war, abgesaugt und mit Benzol gewaschen. Diese erste Fraktion betrug 1.50–1.60 g. Aus den vereinigten Benzolextrakten schied man durch Petroläther ein Öl ab; dieses lieferte, erneut in wenig Benzol gelöst, nach 1–2 Tagen weitere 0.40–0.50 g Kristalle (Gesamtausb. 57%). Schmp. 225° (aus Acetonitril oder Dimethylformamid).

$C_{18}H_{16}N_2O_3S_2$ (372.3) Ber. C 58.06 H 4.33 N 7.52 S 17.22
Gef. C 58.5 H 4.33 N 7.30 S 17.8
Mol.-Gew. 372 (massenspektrometr.)

4-Hydroxy-2-thioxo-3-methyl-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazin (8): Die Mischung von 4.5 g **1** und 2.7 g Methylisothiocyanat wurde mit 1 Tropfen 10proz. äthanol. KOH verrührt. Nach 3 Tagen (Raumtemp.) hatten sich 550–800 mg, nach 1 Woche 1.2–1.3 g Kristalle ausgeschieden, die nach Dekantieren der Mutterlauge und Waschen mit Äther 3–4 mal aus Äthanol umkristallisiert wurden, bis im IR-Spektrum die CO-Bande ausblieb. Schmp. 180° nach Zers. um 150°. Die Mutterlauge schied nach 2–3 wöchigem Stehenlassen noch weitere 2.8–2.9 g **8** ab (Gesamtausb. um 70%).

$C_9H_9NO_2S$ (195.2) Ber. C 55.38 H 4.65 N 7.18 S 16.43
Gef. C 55.3 H 4.85 N 7.0 S 16.2

Nebenprodukte: 4-Hydroxy-2-oxo-3-methyl-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazin (5): 1.0 g rohes **8** wurde aus Benzol umkristallisiert. Nach Absaugen der ersten Kristallfraktion wurde aus der Mutterlauge mit Petroläther eine zweite, an **5** reichere Fraktion ausgefällt. Diese lieferte, noch 1–2 mal so behandelt, schließlich 50–100 mg **5**, das durch Schmp. und Misch-Schmp. 124° sowie IR-Spektrum mit authent. 5²⁻⁴) identifiziert wurde.

N-Methyl-dithiocarbamidsäure-[2-thioxo-3-methyl-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazinyl-(4)-ester] (12): Aus den letzten öligen Rückständen der Darstellung von **8** kristallisierten nach 4 bis 5 wöchigem Stehenlassen veränderliche Mengen **12**, die nach Waschen mit Äther und Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther zuerst bei 120° und nach sofortigem Wiedererstarren bei 176° schmolzen. Präparative Methode siehe unten.

$C_{11}H_{12}N_2OS_3$ (284.2) Ber. C 46.48 H 4.26 N 9.86 S 29.55
Gef. C 46.8 H 4.20 N 10.0 S 30.07
Mol.-Gew. 281 (osmometr.)

4-Methylcarbamoxyloxy-2-thioxo-3-methyl-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazin (13): 500 mg **8** in 2 ccm Äther wurden unter Rühren mit 300 mg Methylisocyanat und 2 Tropfen Triäthylamin versetzt; nach 15–30 Min. hatten sich neue Kristalle ausgeschieden. Man ließ noch 1–2 Stdn. weiterrühren und entfernte den Äther und überschüss. Methylisocyanat i. Vak.: es hinterblieben 645 mg (quantitat.) **13**; aus Benzol/Petroläther Schmp. 108° (Zers.).

$C_{11}H_{12}N_2O_3S$ (252.2) Ber. C 52.38 H 4.80 N 11.11 Gef. C 52.5 H 4.89 N 11.2

12 und 13 aus 8 und Methylisothiocyanat: 500 mg **8** in 2 ccm Äther wurden mit 300 mg Methylisothiocyanat und 2 Tropfen Triäthylamin versetzt. Am nächsten Tag schieden sich plötzlich 80–100 mg (12–15%) derbe Kristalle aus, die nach Waschen mit Äther und Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther mit dem oben beschriebenen **13** IR-identisch waren. Wurden diese nicht am gleichen Tag aus dem Gemisch isoliert, so verharzten sie. Nach 2–3 wöchigem Stehenlassen des Reaktionsgemisches hatten sich neue Kristalle gebildet, die nach Waschen mit Äther und Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther bei 120° und nach Wiedererstarren bei 176° schmolzen und mit dem oben beschriebenen **12** IR-identisch waren. Ausb. um 120 mg (16%).

4-Acetoxy-2-thioxo-3-methyl-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazin (9): 350 mg **13** in 3 ccm Äther wurden mit 1 ccm Eisessig versetzt; die durch leichtes Erwärmen eingeleitete CO₂-Entwicklung war nach 1–2 Min. beendet. Darauf wurde schnell i. Vak. weitgehend eingedampft, der Rückstand mit Petroläther verrührt, abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und auf Ton abgepreßt. Ausb. 230 mg (54%) vom Schmp. 122° (aus Benzol/Petroläther).

C₁₁H₁₁NO₃S (237.2) Ber. C 55.69 H 4.67 N 5.91 Gef. C 55.7 H 4.62 N 5.9

Bei Wiederholung des Versuchs, jedoch unter 10 min. Einwirkung der Essigsäure in der Wärme wurden anstelle von **9** 200 mg **8** erhalten, durch Schmp. (aus Benzol/Petroläther) und Misch-Schmp. 180° sowie IR-Spektrum mit dem oben beschriebenen **8** identifiziert.

4-Phenylcarbamoyloxy-2-thioxo-3-methyl-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazin (11): 500 mg **8** in 2 ccm Äther wurden mit 400 mg Phenylisocyanat und 3 Tropfen Triäthylamin versetzt; nach 5 Min. hatte sich ein neuer Kristallkuchen gebildet, der in Petroläther suspendiert, abgesaugt und mit Petroläther gewaschen wurde. Ausb. 800 mg (quantitat.) vom Schmp. 122° (aus Benzol/Petroläther).

C₁₆H₁₄N₂O₃S (314.3) Ber. C 61.14 H 4.49 N 8.91 Gef. C 61.4 H 4.66 N 9.2

4-Anilino-2-thioxo-3-methyl-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazin (15): 300 mg **11** wurden mit 5 ccm Äthanol auf 40–50° erwärmt, bis sich alles unter CO₂-Entwicklung gelöst hatte; die Lösung wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Benzol gelöst und die Lösung mit Petroläther bis zur ersten Trübung versetzt. Am nächsten Tag hatten sich 55 mg (21%) Kristalle von **15** ausgeschieden, die nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther bei 118° schmolzen.

C₁₅H₁₄N₂O₂S (270.3) Ber. C 66.65 H 5.22 N 10.37 Gef. C 66.6 H 5.21 N 10.1

4-Äthoxy-2-thioxo-3-methyl-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazin (16)

a) Aus der Mutterlauge von **15** (aus 300 mg **11** bei Aufarbeitung wie oben) hinterblieb nach Verjagen des Lösungsmittels i. Vak. ein Öl, das nach Anreiben mit Petroläther kristallisierte: Ausb. 80 mg (32%), die nach Umfällung aus kaltem Benzol mit Petroläther bei 88° schmolzen.

C₁₁H₁₃NO₂S (223.2) Ber. C 59.18 H 5.87 N 6.28 Gef. C 59.1 H 5.84 N 6.5

b) 200 mg **13** wurden mit 6 ccm Äthanol kurz auf 40–50° erwärmt, wobei **13** sich unter CO₂-Entwicklung auflöste. Die Lösung wurde schnell i. Vak. eingedampft und ergab 120 mg (63%) **16**, IR-identisch mit dem oben beschriebenen.

Umsetzung von 8 mit MnO₂: 5 und 2.4-Dioxo-3-methyl-3.4-dihydro-2H-1.3-benzoxazin (3): 300 mg **8** wurden in 100 ccm Benzol gelöst und mit 1.8 g aktiviertem MnO₂⁶⁾ geschüttelt; Nach 15–20 Stdn. hinterließ eine Probe des Gemisches nach Abfiltrieren des MnO₂ und Eindampfen i. Vak. Kristalle von **5**, die durch Schmp. (aus Benzol/Petroläther) und Misch-Schmp. 124° sowie auf Grund der Identität der IR-Spektren mit authent. **5** identifiziert wurden.

Das restliche Reaktionsgemisch wurde noch 2 Tage weitergeschüttelt und ergab nach ähnlicher Aufarbeitung Kristalle, die sich durch Schmp. (aus Äthanol) und Misch-Schmp. 147° sowie Identität der IR-Spektren als identisch mit authent. **3** erwiesen.