

Addition von Grignard-Verbindungen an 4*H*-1,3-Benzothiazin-4-one¹⁾

István Varga, János Szabó und Pál Sohár*

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Medizinischen Universität Szeged, und
Institut für Arzneimittelforschung*, H-1325 Budapest, P. O. B. 82, Ungarn

Eingegangen am 23. Januar 1975

Bei der Reaktion von 2-Phenyl-4*H*-1,3-benzothiazin-4-onen **1** mit Grignard-Verbindungen R'MgBr bilden sich 2-Phenyl-2-R'-3,4-dihydro-2*H*-benzothiazin-4-one (**2a–e**) und 2-Phenyl-4-R'-4*H*-benzothiazin-4-ole (**3a, b**). Im Falle von R' = C₆H₅CH₂ entsteht neben **2e** – wahrscheinlich über das nicht isolierbare Zwischenprodukt **3c** – 4-Benzyliden-6,7-dimethoxy-2-phenyl-4*H*-benzothiazin (**4**). Die Strukturen der erhaltenen Verbindungen wurden IR- und NMR-spektroskopisch bewiesen.

Reaction of 4*H*-1,3-Benzothiazin-4-ones with Grignard Reagents¹⁾

The reaction of 2-phenyl-4*H*-1,3-benzothiazin-4-ones **1** with Grignard reagents R'MgBr yields 2-phenyl-2-R'-3,4-dihydro-2*H*-benzothiazin-4-ones (**2a–e**) and 2-phenyl-4-R'-4*H*-benzothiazin-4-ols (**3a, b**). In the case of R' = C₆H₅CH₂ 4-benzylidene-6,7-dimethoxy-2-phenyl-4*H*-benzothiazine (**4**) was isolated (besides **2e**) probably formed *via* the unisolable intermediate **3c**. The structure of the compounds was proved by i. r. and n. m. r. methods.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Eigenschaften des in einem Ring enthaltenen konjugierten Bindungssystems –CO–N=CPh–S– haben wir 2-Phenyl-4*H*-1,3-benzothiazin-4-one^{2, 3)} vom Typ **1** mit Grignard-Verbindungen umgesetzt.

Im Prinzip bieten sich für die Addition der metallorganischen Verbindung an **1** zwei Möglichkeiten, eine Anlagerung an die C=N-Doppelbindung zu **2** bzw. an die C=O-Funktion unter Bildung von **3**.

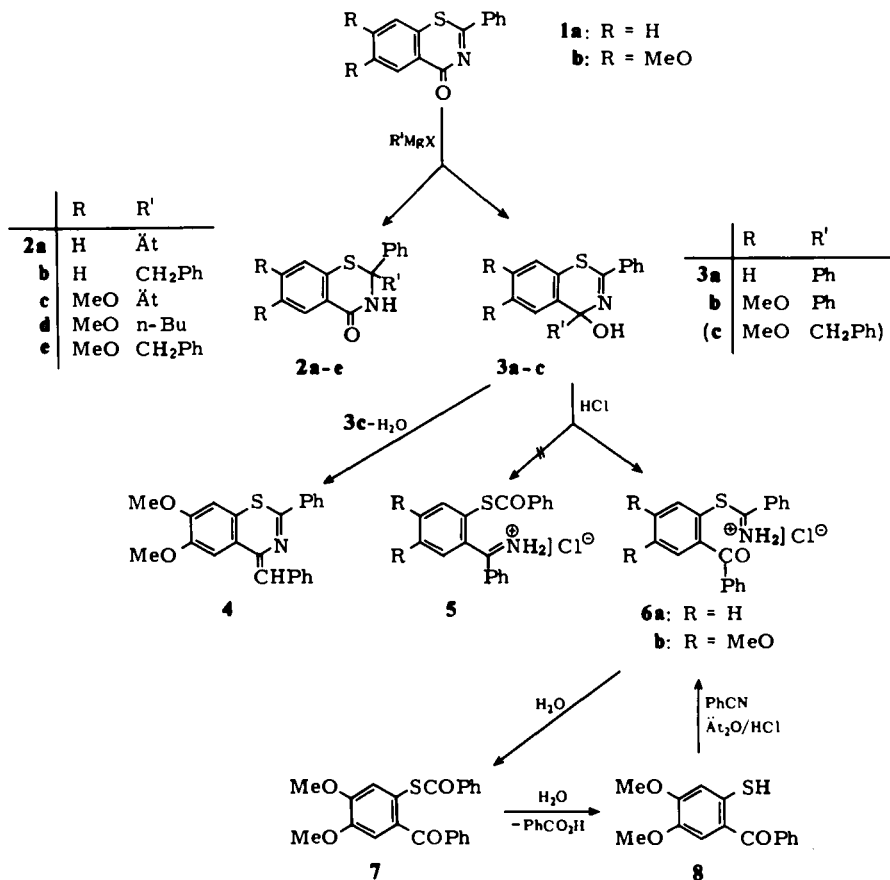
Die Reaktion kann, vom R'-Substituenten der Grignard-Verbindung abhängig, in beiden Richtungen ablaufen. Im Falle von R' = Alkyl bilden sich Benzothiazin-4-one **2**, wenn R' = Aryl ist, entstehen – möglicherweise wegen der größeren sterischen Beanspruchung – die 2,4-disubstituierten Benzothiazin-4-ole **3**. Auch das Benzyliden-Derivat **4** (neben **2e**) ist in der Reaktion von **1b** mit Benzylmagnesiumbromid zugänglich. Es ist anzunehmen, daß **4** aus dem nicht isolierbaren Zwischenprodukt **3c** unter Wasserabspaltung entsteht.

¹⁾ Teilweise vorgetragen auf der Konferenz des Vereins Ungarischer Chemiker, Debrecen 1971.

²⁾ J. Szabó und E. Vinkler, Acta Chim. (Budapest) **34**, 447 (1962) [C. A. **58**, 13755h (1963)].

³⁾ I. Varga und J. Szabó, Acta Chim. (Budapest), im Druck.

Die Struktur der erhaltenen Verbindungen³⁾ wurde IR- und NMR-spektroskopisch aufgeklärt. Die Struktur von **3a** und **b** wurde auch präparativ bewiesen. Die Verseifung von **3** mit Salzsäure führt zu dem nur in saurem Medium stabilen, aber aus der sauren Lösung



isolierbaren Immonium-Salz **6**, das aus dem Isomeren **2** nicht entstehen kann. Das Immonium-Salz kann in der Form **5** oder **6** vorliegen, obwohl letztere Struktur, die durch die Mesomerie des freien Elektronenpaares des Schwefelatoms stabilisiert wird, wahrscheinlicher ist. (Zwischen den beiden Möglichkeiten ist IR-spektroskopisch nicht zu entscheiden.) Zum Beweis synthetisierten wir aus dem mittels Debenzoylierung von **7** gewonnenen 2-Mercapto-4,5-dimethoxybenzophenon (**8**) mit Benzonitril in absol. Äther mit getrocknetem HCl-Gas die Verbindung **6b**, welche an Hand der chemischen und physikalischen Eigenschaften und ihres IR-Spektrums mit dem Immoniumsalz-Zwischenprodukt **6b** identisch war.

Tab. 1. IR-Daten (in KBr) der Verbindungen 2 – 4 und 7 (in cm^{-1})

	νNH (Submaxima)	νOH	MeO	Amid-I- Bande	$\nu\text{C}_\text{Ar}, \text{C}_\text{Ar}, \delta\text{C}_\text{Ar}, \text{C}_\text{Ar}$	1,2,4,5-Tetra- o-Di- Substitution	$\gamma\text{C}_\text{Ar}, \text{H}$	$\gamma\text{C}_\text{Ar}, \text{C}_\text{Ar}$ Mono-
2a	3250–2700 (3160, 3030, 2880)	–	–	1655	1590, 1445	–	760	770 740
b	3300–2700 (3170, 3050, 2890)	–	–	1655	1590, 1445	–	760	770 745
c	3300–2700 (3170, 3040)	–	2830, 1270, 1215, 1050	1645	1590, 1500, 1445, 1415	880	–	770 705
d	3300–2750 (3160, 3040)	–	2830, 1265, 1210, 1050	1645	1590, 1500, \approx 1450, 1415	880	–	750 730
e	3300–2750 (3150, 3030, 2900)	–	2830, 1260, 1215, 1050	1650	1590, 1500, 1450, 1415	880	–	760 750
3a	–	3600–3100	–	–	1600, 1590, 1580, 1565, 1490, 1470, 1450	–	760	770 700
b	–	3500–3000	2830, 1260, 1160, 1095	–	1600, 1500, 1395	870	–	790 775
4	–	–	2830, 1255, 1205, 1170, 1040, 1030	–	1595, 1580, 1570, 1545, 1500, 1460, 1435	850	–	760 750
7^{a)}	–	–	2840, 1265, 1215, 1205, 1180, 1050	–	1595, 1580, 1560, 1500, 1445, 1440	900 895	–	770 710, 700, 695, 690

^{a)} $\nu\text{C}=\text{O} = 1670$ und 1665 cm^{-1} .

Tab. 2. ¹H-NMR-Daten der Verbindungen 2–4 und 7 (in ppm)

Verbindung	δCH_3 t(3H)	δCH_2 (2H) Äthyl, n-Butyl	δCH_2 s(2H) Benzyl	δOCH_3 s(6H)	C_6H_5	νArH , m [Hz] 6-, 7-H m(2H)	$\delta 5\text{-H}$ s(1H)	$\delta 8\text{-H}$ s(1H)	δNH s(1H)	δOH s(1H)
2a	1.00 ($J = 7$ Hz)	2.28 q ($J = 7$ Hz)	—	—	415–450 Hz (6.9–7.5 ppm) (5H)	450–470 Hz (7.5–7.7 ppm)	475–495 Hz (7.9–8.3 ppm) m	—	?	—
b	—	—	3.53	—	400–465 Hz (6.7–7.8 ppm) (13 H) ^{a)}	—	475–495 Hz (7.9–8.3 ppm) m	—	? ^{a)}	—
c	0.98 ($J = 7$ Hz)	2.25 q ($J = 7$ Hz)	—	3.85	425–465 Hz (7.1–7.8 ppm) (5H)	—	7.58 6.65	—	≈ 8.5	—
d	0.87 ($J = 7$ Hz)	1.35 ^{b)} 2.25 ^{c)}	—	3.85	425–445 Hz ^{d)} (7.1–7.4 ppm) (3H) 450–470 Hz ^{e)} (7.5–7.7 ppm) (2H)	—	7.55 6.62	—	≈ 8.3	—
e	—	—	3.55	3.85	400–420 Hz ^{d)} (6.7–7.0 ppm) (3H) 425–460 Hz ^{a)} (7.1–7.7 ppm) (8H)	—	7.58 6.61	—	? ^{a)}	—
3a	—	—	—	—	425–460 Hz (7.1–7.7 ppm) (12 H) 475–495 Hz (7.9–8.3 ppm) (2 H) ^{e)}	—	—	—	—	≈ 4.25

Tab. 2 (Fortsetzung)

Verbin- dung	δCH_3 t(3H)	δCH_2 (2H) Aethyl, n-Butyl	δCH_2 s(2H) Benzyl	δOCH_3 s(6H)	C_6H_5	νArH , m [Hz]	6-, 7-H m(2H)	$\delta\text{5-H}$ s(1H)	$\delta\text{8-H}$ s(1H)	δNH s(1H)	δOH s(1H)
3b	—	—	—	3.86	420–455 Hz ^{d)} (7.0–7.6 ppm) (10H) 470–490 Hz ^{e)} (7.8–8.2 ppm) (2H)	—	—	7.50 ^{d)}	6.80	—	?)
4	—	—	6.48 ^{a)}	3.84	425–460 Hz ^{b)} (7.1–7.7 ppm) (7H) 470–495 Hz ^{b)} (7.8–8.3 ppm) (4H)	—	—	7.52 ^{b)}	6.65	—	—
7	—	—	—	3.90	430–460 Hz ^{b)} (7.2–7.7 ppm) (6H) 460–480 Hz ^{b)} (7.7–8.0 ppm) (4H)	—	—	7.12	7.05	—	—

a) NH-Signal überlappt mit νArH -Multiplet.b) CH_2 , m (4H), in der Mitte der Kette.c) CH_2 , t (2H), am Ring.

d) m- und p-Protonen der 2-Phenyl-Gruppe.

e) o-Protonen der 2-Phenyl-Gruppe.

f) Das Multiplet der 4-Phenyl- und der m- und p-Protonen (3H) der 2-Phenyl-Gruppe überlappt mit den Singulets von OH und 5-H.

g) Singulett des Benzyliden-Wasserstoffs (1H).

h) Multiplet der m- und p-Protonen der 2-Phenyl-Gruppe und des Benzyliden-Ringes überlappt mit dem Singulett von 5-H.

i) Multiplet der o-Protonen der 2-Phenyl-Gruppe und des Benzyliden-Ringes.

j) m- und p-Protonen.

k) o-Protonen.

Die 3,4-Dihydro-2H-1,3-benzothiazin-4-one **2** zeigen die charakteristischen diffusen, durch Teilmaxima gegliederten und intensiven Lactam- ν NH-Banden^{4,5)} mit relativ kleinen Wellenzahlen im Bereich 3300–2700 cm^{-1} . Um 1650 cm^{-1} erscheint die Amid-I-Bande als das intensivste Maximum der Spektren (s. Tab. 1).

Der Einbau des R'-Substituenten wird NMR-spektroskopisch bewiesen (s. Tab. 2).

In den IR-Spektren von **3a** und **b** treten weder ν NH- noch Amid-I-Banden auf. Die ersten sind durch ν OH-Banden von größerer Intensität ersetzt, und es gibt keine Absorption im Bereich von 1800–1600 cm^{-1} . Die Banden der aromatischen Gerüst-Valenzschwingungen fallen mit den ν C=N-Banden zusammen, spalten auf und werden wegen der Konjugation intensiver.

In den NMR-Spektren erscheint das getrennte Multiplett der beiden *ortho*-Protonen des 2-Phenylringes als Beweis der Konjugation und dadurch der Struktur **3** (s. Tab. 2).

Im IR-Spektrum der Benzyliden-Verbindung **4** erscheint keine ν NH-, ν OH- und Amid-I-Bande. Infolge der Konjugation werden die Banden der aromatischen Gerüst-Valenzschwingungen aufgespalten und zeigen mit den ν C=N- und ν C=C-Banden eine komplizierte Bandenfolge im Bereich 1600–1400 cm^{-1} .

Im NMR-Spektrum von **4** erscheinen die überlappenden Multipletts der *ortho*-Protonen der konjugierten Ringe getrennt und bilden die am stärksten paramagnetisch verschobenen Signale des Spektrums. Ferner ist das Singulett des Benzyliden-Protons bei $\delta = 6.48$ ppm zu identifizieren. Nachdem keine Aufspaltung des Benzyliden-Signals zu beobachten ist, kann man die stereospezifische Entstehung eines der geometrischen Isomeren als bewiesen betrachten.

Wir sind Herrn A. Fürjes und Fräulein V. Windbrechtiger für die technische Hilfe dankbar.

Experimenteller Teil

IR (KBr): Perkin-Elmer 457 Spektrophotometer. – NMR: Varian A-60 D und JEOL 60 HL (Lösungsmittel CDCl_3 , TMS als innerer Standard, Meßtemperatur etwa 25°C). – Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

2-Äthyl-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-benzothiazin-4-on (**2a**): Die Suspension von 1.2 g (5.0 mmol) 2-Phenyl-4H-1,3-benzothiazin-4-on (**1a**) in 100 ml absol. Äther wird mit 25 mmol Äthylmagnesiumbromid in 40 ml Äther 30 min stehengelassen. Dann wird mit einer kalt gesätt. wäBr. Ammoniumchlorid-Lösung gerührt, mit Äther extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. 0.26 g (19%) farblose Prismen vom Schmp. 174–176°C.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOS}$ (269.4) Ber. C 71.34 H 5.61 Gef. C 70.90 H 5.88

⁴⁾ S. Holly und P. Sohár, Theoretical and Technical Introduction (In „Absorption Spectra in the Infrared Region“. Ed. by L. Láng and W. H. Prichard), S. 86–87, 112–113, Akadémiai Kiadó, Budapest 1975.

⁵⁾ P. Sohár, Acta Chim. (Budapest) **40**, 317 (1964) [C. A. **62**, 14457d (1965)]; P. Sohár und L. Farkas, ebenda **54**, 79 (1967) [C. A. **68**, 38834s (1968)]; P. Sohár, ebenda **54**, 91 (1967) [C. A. **68**, 38835t (1968)]; P. Sohár und I. Kósa, ebenda **57**, 411 (1968) [C. A. **70**, 4024d (1969)]; P. Sohár, ebenda **57**, 425 (1968) [C. A. **70**, 3974v (1969)]; P. Sohár, J. Nyitrai, K. Zauer und K. Lempert, ebenda **58**, 31 (1968) [C. A. **70**, 39910f (1969)]; P. Sohár und L. Toldy, ebenda **75**, 99 (1973) [C. A. **78**, 96748j (1973)].

2-Benzyl-2-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzothiazin-4-on (**2b**): 1.2 g (5.0 mmol) **1a** werden, in 40 ml absol. Tetrahydrofuran suspendiert, mit 25 mmol Benzylmagnesiumbromid in 40 ml Tetrahydrofuran 30 min stengelassen. Nach Eindampfen im Wasserstrahlvakuum wird das zurückbleibende Öl (15 ml) wie vorstehend aufgearbeitet. Aus Benzol/Petroläther 0.52 g (38%) farblose Prismen vom Schmp. 164–167°C.

$C_{21}H_{17}NOS$ (331.4) Ber. C 76.10 H 5.17 Gef. C 76.40 H 4.91

2,4-Diphenyl-4*H*-1,3-benzothiazin-4-ol (**3a**): 1.2 g (5.0 mmol) **1a** werden, in 40 ml absol. Tetrahydrofuran suspendiert, mit 25 mmol Phenylmagnesiumbromid in 40 ml absol. Tetrahydrofuran 30 min stengelassen. Nach Aufarbeitung wie bei **2a** aus Äthanol 1.2 g (95%) farblose Nadeln vom Schmp. 138–140°C.

$C_{20}H_{15}NOS$ (317.4) Ber. C 75.68 H 4.76 Gef. C 75.65 H 4.81

2-Äthyl-6,7-dimethoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzothiazin-4-on (**2c**): 4.5 g (15 mmol) 6,7-Dimethoxy-2-phenyl-4*H*-1,3-benzothiazin-4-on (**1b**) werden, in 450 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst, mit 75 mmol Äthylmagnesiumbromid in 40 ml absol. Äther 30 min stengelassen. Nach Aufarbeitung wie bei **2a** aus Äthanol 1.15 g (23.5%) farblose Prismen vom Schmp. 144–147°C.

$C_{18}H_{19}NO_3S$ (329.4) Ber. C 65.63 H 5.81 Gef. C 66.34 H 6.14

2-Butyl-6,7-dimethoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzothiazin-4-on (**2d**): 1.5 g (5.0 mmol) **1b** werden, in 150 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst, mit 25 mmol Butylmagnesiumjodid in 40 ml absol. Äther 30 min stengelassen. Aufarbeitung wie bei **2a**. Aus Äthanol 0.35 g (19%) farblose Blättchen vom Schmp. 151–152°C.

$C_{20}H_{23}NO_3S$ (357.5) Ber. C 66.58 H 6.48 S 8.97 Gef. C 65.91 H 6.96 S 9.17

2-Benzyl-6,7-dimethoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-1,3-benzothiazin-4-on (**2e**) und 4-Benzyliden-6,7-dimethoxy-2-phenyl-4*H*-1,3-benzothiazin (**4**): 1.2 g (4.0 mmol) **1b** in 120 ml absol. Tetrahydrofuran werden mit 20 mmol Benzylmagnesiumbromid in 30 ml Äther 30 min stengelassen. Nach Aufarbeitung wie bei **2a** wird das Rohprodukt an Silicagel mit Benzol/Petroläther (9 : 1) chromatographiert, wobei zwei Produkte isoliert werden: Aus Äther 0.40 g (27%) **4**, orangefelbe Blättchen vom Schmp. 111–113°C.

$C_{23}H_{19}NO_2S$ (373.5) Ber. C 73.96 H 5.13 Gef. C 73.68 H 5.28

2e: Aus Chloroform/Äthanol 0.46 g (29%) farblose Prismen vom Schmp. 234–235°C.

$C_{23}H_{21}NO_3S$ (391.5) Ber. C 70.56 H 5.41 N 3.58 Gef. C 70.54 H 5.37 N 3.66

6,7-Dimethoxy-2,4-diphenyl-4*H*-1,3-benzothiazin-4-ol (**3b**): 1.5 g (5.0 mmol) **1b** in 150 ml absol. Tetrahydrofuran werden mit 25 mmol Phenylmagnesiumbromid in 30 ml absol. Äther umgesetzt. Aufarbeitung wie bei **2a**. Aus Äthanol 0.77 g (40.5%) farblose Blättchen vom Schmp. 168–170°C.

$C_{22}H_{19}NO_3S$ (377.4) Ber. C 70.00 H 5.07 Gef. C 69.89 H 5.59

Thiobenzimid säure-(2-benzoylphenylester)-hydrochlorid (**6a**): 0.64 g (2.0 mmol) **3a** werden in 20 ml 17proz. Salzsäure 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit 10proz. Salzsäure gewaschen und im Exsiccator getrocknet. Aus 10proz. äthanol. HCl-Lösung 0.69 g (96%) hellgelbe Blättchen vom Schmp. 194–195°C (Zers.).

$[C_{20}H_{18}NOS]Cl$ (355.9) Ber. C 67.50 H 5.10 N 3.94 Cl 9.96

Gef. C 66.87 H 4.90 N 3.83 Cl 9.96

Thiobenzimid säure-(2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenylester)-hydrochlorid (**6b**)

a) 0.38 g (1.0 mmol) **3b** werden in 20 ml 17proz. Salzsäure 20 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung wie vorstehend aus 5proz. äthanol. HCl-Lösung 0.41 g (89%) gelbe Prismen vom Schmp. 155–157°C.

$[C_{22}H_{20}NO_3S]Cl$ (413.9) Ber. C 63.84 H 4.87 N 3.38 Gef. C 63.03 H 5.04 N 3.53

b) Die Lösung von 0.22 g (1.0 mmol) **8** (s. unten) und 0.1 g Benzonitril in 3 ml absol. Äther wird mit trockenem HCl gesättigt und 2 Tage stehengelassen, anschließend im Wasserstrahlvakuum verdampft. Das Produkt wird in Äthanol/Chloroform gelöst und mit Äther ausgefällt. Aus 5proz. äthanol. HCl gelbe Kristalle vom Schmp. 153–155°C; keine Schmp.-Depression mit dem oben gewonnenen Produkt, IR-Vergleich.

Thiobenzoessäure-S-(2-benzoyl-4,5-dimethoxyphenylester) (**7**): Die Lösung von 2.07 g (5.0 mmol) **6b** in 100 ml Wasser wird zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Äthylacetat extrahiert. Aus 50proz. Äthanol 1.15 g (62%) farblose Prismen vom Schmp. 129–130°C.

$C_{22}H_{18}O_4S$ (378.4) Ber. C 69.82 H 4.79 Gef. C 67.70 H 4.91

2-Mercapto-4,5-dimethoxybenzophenon (**8**): 0.95 g (25 mmol) **7** werden in 5 ml 5proz. Natronlauge in N_2 -Atmosphäre unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen wird mit 10proz. Salzsäure angesäuert, mit Äther extrahiert, mehrmals mit 5proz. wäbr. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das zurückgebliebene DC-einheitliche gelbe Öl kristallisiert nicht, Ausb. 90%. Mit $Pb(OAc)_4$ -Lösung gibt es eine positive Mercaptan-Probe; es wurde über P_2O_5 i. Vak. getrocknet.

$C_{15}H_{14}O_3S$ (274.3) Ber. C 65.67 H 5.14 Gef. C 66.89 H 5.45

p-Nitrobenzoat: Aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 131–131.5°C.

[19/75]