

**Untersuchungen von Reaktionsmechanismen
durch Isotopenmarkierung, IX¹
Zum Ringverengungsmechanismus von
1,4-Benzthiazin-2,3-4H-dion**

Gert Kollenz* und Peter Seidler

Institut für Organische Chemie, Abteilung für Isotopentechnik, Karl-Franzens-Universität, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 26. Oktober 1983. Angenommen 6. Dezember 1983)

Mechanistic Investigations with the Aid of Isotopic Labeling, IX¹. Mechanism of the Ring Contraction Reaction of 1,4-Benzthiazin-2,3-4H-dione

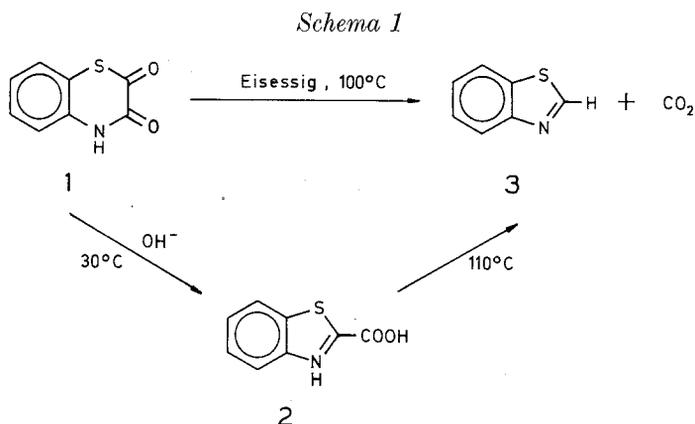
By ¹⁴C-labeling it is shown that the ring contraction reaction of 1,4-benzothiazin-2,3-4H-dione (**1**), leading via benzthiazol-2-carbonic acid (**2**) finally to benzthiazole (**3**), proceeds via hydrolytic opening of the thiolactone-bond in **1**, irrespectively of H⁺ or OH⁻ catalysis.

(Keywords: ¹⁴C-Labeling; Ring contraction reaction; 1,4-Benzothiazin-2,3-4H-dione; Benzthiazole)

Einleitung

In Zusammenhang mit Untersuchungen an 1,5-Benzthiazepin-2,4-3H,5H-dionen² war auch die Frage nach dem Ringverengungsmechanismus des 1,4-Benzthiazin-2,3-4H-dions (**1**) von Interesse. Die Synthese von **1** und dessen Ringverengung zur Benzthiazol-2-carbonsäure (**2**) bzw. zum Benzthiazol (**3**) ist bereits im Jahre 1923 von Zahn³ beschrieben worden (Schema 1). Es ist auch bemerkenswert, daß diese Verbindung **1** in den seither vergangenen 50 Jahren in der chemischen Literatur nur ein einziges Mal kurz erwähnt wird⁴.

Die für den Verlauf dieser Ringverengung wesentliche Frage lautet: Welches der beiden Carbonyl-C-Atome wird aus dem Dion-Ring als CO₂ verdrängt, d. h. wird die Thiolacton- oder die Lactam-Bindung leichter geöffnet? Dazu ist grundsätzlich folgendes zu bemerken: Durch die in

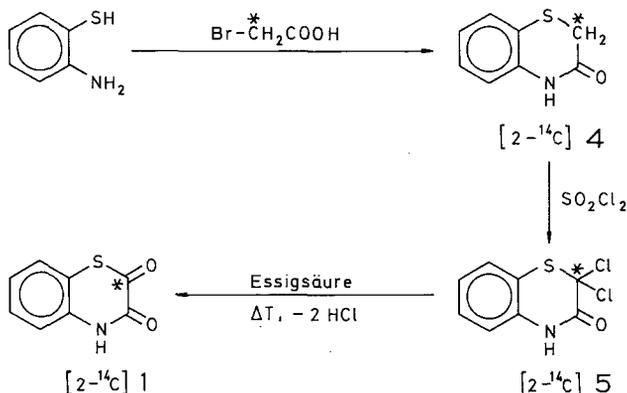


den ^{13}C -NMR-Spektren feststellbare stärkere Entschirmung von Thio-lacton-C-Atomen gegenüber Lactam-C-Atomen ($\sim 180\text{--}190\text{ ppm}^{5-7}$ gegenüber $\sim 155\text{--}170\text{ ppm}^{8-10}$) – bedingt vor allem durch den para-magnetischen Term der Abschirmungskonstanten¹¹ – sollte ein nucleophiler Angriff – auch unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Atomradien¹², Elektronegativitäten¹² und Bindungslängen¹² – am Thiolacton-Carbonyl-C-Atom unter Lösung der $\text{S}=\text{C}=\text{O}$ -Bindung wohl begünstigt sein. Dies stünde auch in Einklang mit ersten präparativen Befunden von Zahn³. Ob diese Regioselektivität jedoch eindeutig ist und inwieweit der Einfluß des Reaktionsmediums eine Rolle spielt (H^+ - oder OH^- -Katalyse), ist *a priori* nicht vorherzusagen. Untersuchungen mittels ^{14}C -Indizierung sollten hier eine Antwort bringen.

Ergebnisse und Diskussion

Zur ^{14}C -Indizierung muß das Dion **1** an einer der beiden Carbonyl-Gruppen spezifisch ^{14}C -markiert synthetisiert werden. Nach dem Verfahren von Krapcho und Turk¹³ läßt sich *o*-Aminothiophenol mit $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ Bromessigsäure¹⁴ zum $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ 1,4-Benzothiazin-3-4*H*-on ($[2\text{-}^{14}\text{C}]$ **4**) umsetzen. (Das Fehlen des isomeren, eine Thiolacton-Gruppierung beinhaltenden, 1,4-Benzothiazin-2-4*H*-ons ist an Hand von Vorversuchen mit nicht markierten Verbindungen IR- und ^1H -NMR-spektroskopisch leicht erkennbar, da jeweils nur ein Signal für die CH_2 -Gruppe bei 3,4 ppm bzw. eine Carbonyl-Absorptionsbande bei 1660 cm^{-1} auftreten.) Chlorierung mittels Sulfurylchlorid³ und Hydrolyse der Dichlorverbindung $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ **5** durch Essigsäure ergibt das gewünschte, an C(2) spezifisch markierte $[2\text{-}^{14}\text{C}]$ **1**.

Schema 2



Die in Schema 3 vorgestellten, alternativen Öffnungen des Thiazin-Ringes (Wege A und B) führen via unterschiedlich ^{14}C -markierter Benzthiazol-2-carbonsäuren nach deren Decarboxylierung zu entweder unmarkiertem d. h. inaktivem **3** (Weg A) oder zu radioaktivem $[2-^{14}\text{C}] \mathbf{3}$ (Weg B).

Eine Unterscheidung dieser beiden Wege sowie auch die Frage nach der Eindeutigkeit des Reaktionsverlaufes kann somit leicht durch Vergleich der spezifischen Aktivitäten von $[2-^{14}\text{C}] \mathbf{1}$ als Edukt mit den entsprechenden Produkten Benzthiazol-2-carbonsäure **2** bzw. Benzthiazol **3** getroffen werden (siehe Tab. 1).

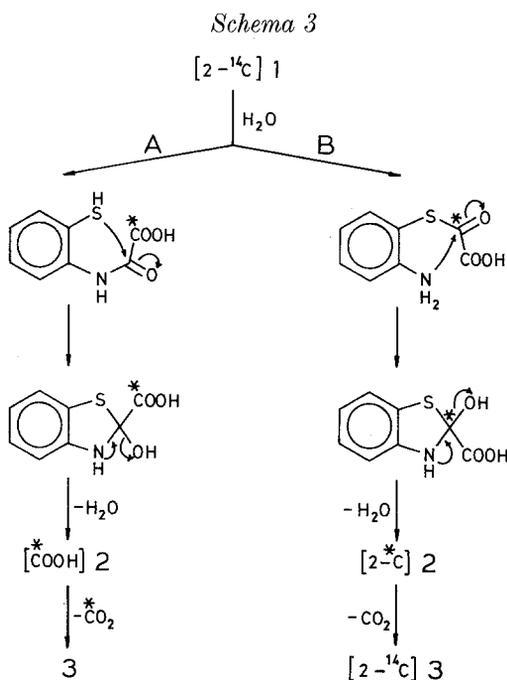
 Tabelle 1. Ermittelte spezifische Aktivitäten $[2-^{14}\text{C}] \mathbf{1}$, $[^{14}\text{COOH}] \mathbf{2}$ und **3**

Verbindung	Spezifische Radioaktivität		%
	$\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ bzw.	kBq/mmol	
$[2-^{14}\text{C}] \mathbf{1}$	0,304	11,24	100
3 ^a	$6,1 \cdot 10^{-4}$	0,023	0,2
$[^{14}\text{COOH}] \mathbf{2}$	0,301	11,14	99
3 ^b	$1,8 \cdot 10^{-4}$	0,007	0,06

^a Aus der H^+ -katalysierten Ringverengung.

^b Aus der OH^- -katalysierten Ringverengung.

Auf Grund dieser Radioaktivitätsverteilung ist leicht zu erkennen, daß offensichtlich sowohl für die H^+ - als auch für die OH^- -katalysierte Ringverengung ein gemeinsamer Reaktionsverlauf entsprechend Weg A in Schema 3 anzunehmen ist. Außerdem ist die Öffnung der Thiolacton-Bindung in völlig eindeutiger Weise bevorzugt.



Experimenteller Teil

Die Reinheitsprüfungen der radioaktiven Substanzen erfolgte mit Hilfe eines Dünnschicht-Scanners II der Fa. Berthold, die Radioaktivitätsmessungen wurden an einem Flüssigkeitsszintillationsspektrometer LS 230 der Fa. Beckman durchgeführt, die Zählausbeute mit Hilfe des externen Standards bestimmt.

[2-¹⁴C]1,4-Benzothiazin-3(4H)-on ([2-¹⁴C] 4)

Eine Lösung von 330 mg NaOH in 27,5 ml H₂O wird in einem Eisbad auf 15 °C vorgekühlt. Man setzt nun portionsweise 1 g frisch destilliertes *o*-Aminothiophenol zu, wobei die Temperatur nicht über 30 °C steigen darf. Zur erkalteten Lösung werden 1,19 g [2-¹⁴C]Bromessigsäure (2,6 μCi bzw. 96,2 kBq), in 1,2 ml H₂O gelöst, zuge tropft, was zur Abscheidung eines Öles führt. Man rührt nun 4 h die Reaktionsmischung stark und erhitzt dann zum Sieden. Nach längerem Stehen bei 20 °C kristallisiert ein Rohprodukt aus, das nach Durchreiben mit Acetonitril aus DMF/Acetonitril (1:2) umkristallisierbar ist. Ausb. 0,96 g (72%); Schmp. 177–179 °C. Radioaktivitätsgehalt: 5 132 dpm/mg (0,26 μCi/mmol bzw. 9,58 kBq/mmol).

[2-¹⁴C]2,2-Dichlor-1,4-benzothiazin-3(4H)-on ([2-¹⁴C] 5)

Zu einer Suspension von 0,95 mg [2-¹⁴C] 4 in 5 ml Nitrobenzol fügt man in einer N₂-Atmosphäre unter gutem Rühren 0,96 ml Sulfurylchlorid bei 20 °C zu.

Bis zum Ende der HCl-Entwicklung wird nun am Wasserbad (60–70 °C) erwärmt (ca. 30 min). Nach dem Abkühlen auf 20 °C kann man das Dichlorprodukt durch Zusatz von 6 ml trockenem Benzol ausfällen. Vollständige Kristallisation wird durch Stehen bei 0 °C (24 h) erreicht. Umkristallisieren aus Benzol und Trocknen am Manifold bei 10^{-4} Torr/20 °C ergeben 890 mg (67%) an $[2-^{14}\text{C}]$ **5** vom Schmp. 195–196 °C. Radioaktivitätsgehalt: 2 890 dpm/mg (0,263 $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ bzw. 9,73 kBq/mmol).

$[2-^{14}\text{C}]$ 1,4-Benzothiazin-2,3-4H-dion ($[2-^{14}\text{C}]$ **1**)

890 mg $[2-^{14}\text{C}]$ **5** werden 3 min in 4,5 ml Essigsäure zum Sieden erhitzt, wobei starke HCl-Entwicklung auftritt. Nach dem Erkalten fällt das Rohprodukt aus und ist nach Abpipettieren der Mutterlauge aus Eisessig bis zur Aktivitätskonstanz umkristallisierbar. Trocknen am Manifold bei 10^{-4} Torr/20 °C ergibt letztlich 580 mg (85%) an $[2-^{14}\text{C}]$ **1** vom Schmp. 251 °C. Radioaktivitätsgehalt: 3 768 dpm/mg (0,304 $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ bzw. 11,24 kBq/mmol).

$[^{14}\text{COOH}]$ Benzthiazol-2-carbonsäure ($[^{14}\text{COOH}]$ **2**)

Man rührt eine Lösung von 265 mg $[2-^{14}\text{C}]$ **1** in 2 ml 2 N NaOH 2 h bei 30 °C. Nach dem Abkühlen ist $[^{14}\text{COOH}]$ **2** durch Zusatz von 1 ml 12 N HCl sehr rein ausfällbar. Nach Abzug der Mutterlauge und Trocknen am Manifold (10^{-4} Torr/20 °C) verbleiben 260 mg (97%) $[^{14}\text{COOH}]$ **2**; Schmp. 108 °C. Radioaktivitätsgehalt: 3 733 dpm/mg (0,301 $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ bzw. 11,14 kBq/mmol).

Benzthiazol

a) Eine Lösung von 212 mg $[2-^{14}\text{C}]$ **1** in 1,2 ml Eisessig und 0,3 ml H₂O wird solange zum Sieden erhitzt, bis die anfangs heftige Gasentwicklung beendet ist. Nach Extraktion des Reaktionsgemisches mit Dichlormethan und Entfernen des letzteren im Vakuum ist der ölige Rückstand mit Hilfe der präparativen Dünnschicht-Chromatographie zu reinigen. (DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ der Fa. Merck, Laufmittel: Chloroform, R_f -Wert 0,6; Reisolierung des Benzthiazols mittels Dichlormethan.) Eine destillative Auftrennung des Rohrproduktes war auf Grund der geringen Mengen nicht möglich. Ausb. 90 mg (43%). Radioaktivitätsgehalt: 10 dpm/mg ($6,1 \cdot 10^{-4}$ $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ bzw. 23 Bq/mmol).

b) 265 mg $[^{14}\text{COOH}]$ **2** wurden bei 110 °C decarboxyliert. Nach Beendigung der CO₂-Entwicklung wird das zurückbleibende Öl mit Dichlormethan aufgenommen und der DC-Trennung wie unter a) beschrieben unterworfen. Ausb. 180 mg (84%). Radioaktivitätsgehalt: 3 dpm/mg ($1,8 \cdot 10^{-4}$ $\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ bzw. 6,8 kBq/mmol).

Literatur

- ¹ VIII. Mitteilung: Kollenz G., Penn G., Dolenz G., Akcamur Y., Peters K., Peters E.-M., von Schnering H. G., Chem. Ber., im Druck.
- ² Kollenz G., Seidler P., Z. Naturforsch., Teil b, im Druck.
- ³ Zahn K., Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 578 (1923).
- ⁴ Dora E. K., Dash B., Panda C. S., J. Indian Chem. Soc. **1979**, 620.
- ⁵ Johnson L. F., Jankowski W. C., Carbon-13 NMR Spectra, S. 6. New York: J. Wiley. 1972.

- ⁶ *Still I. W. J., Plavac N., McKinnon D. M., Chauham M. S.*, Can. J. Chem. **54**, 280 (1976).
- ⁷ Privatmitteilung: *Wentrup C.*, Universität Marburg 1981; *Kollenz G., Penn G.*, unveröffentlichte Resultate, Universität Graz 1982.
- ⁸ *Johnson L. F., Jankowski W. C.*, Carbon-13 NMR Spectra, S. 47, 107 und 475. New York: J. Wiley. 1972.
- ⁹ *Kollenz G., Ott W., Ziegler E., Peters K., von Schnering H. G., Formacek V., Quast H.*, in Vorbereitung.
- ¹⁰ *Stadlbauer W., Kappe Th.*, Z. Naturforsch. **36 b**, 739 (1981).
- ¹¹ *Hesse M., Meier H., Zeeh B.*, Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie, S. 105 und 213. Stuttgart: G. Thieme. 1979.
- ¹² *Preuss H. W.*, Quantentheoretische Chemie I, S. 75, 39 und 76. Bibliographisches Institut-Hochschultaschenbücher-Verlag. 1963.
- ¹³ *Krapcho J., Turk C. F.*, J. Med. Chem. **16**, 776 (1973).
- ¹⁴ *Billek G.*, Monatsh. Chem. **86**, 502 (1955).