

ANGEWANDTE CHEMIE

85. Jahrgang 1973
Heft 4
Seite 155–182

Heterocyclen-Synthesen durch intramolekulare Acylierung von Nitril-Halogenwasserstoff-Addukten

Von Gerhard Simchen und Günther Entenmann^[*]

Durch Cyclisierung von ω -Cyan-carbonsäurehalogeniden in Gegenwart von Halogenwasserstoffen in aprotischen Lösungsmitteln lassen sich fünf-, sechs- und siebengliedrige Aza-, Diaza- und Thiazaheterocyclen darstellen. Als Zwischenprodukte dieser breit anwendbaren, neuartigen Heterocyclen-Synthese fungieren Nitril-Halogenwasserstoff-Addukte. – Nicht eingegangen wird auf die über Imidsäureester oder Amide verlaufenden acylierenden Cyclisierungsreaktionen von Nitrilen in protonischen Medien.

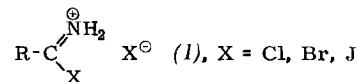
1. Einleitung

Heterocyclen-Synthesen mit Nitrilen als Reaktionspartnern sind überaus zahlreich. Oft dient die Nitrilgruppe dabei lediglich als Elektrophil, d. h. nur das Kohlenstoffatom wird – unter Bildung amino-substituierter Heterocyclen – in das Ringsystem einbezogen^[1, 2]. Den Ringschlussreaktionen mit vollständiger Integration der Nitrilgruppe geht zumeist deren Umwandlung in Imidsäureester oder Carbonsäureamide voraus^[3–5]. Neuentwicklungen der vergangenen 15 Jahre sind Synthesen von Heterocyclen aus Nitrilen durch 1,3-dipolare Cycloaddition^[4] und auf der Basis von Nitriliumsalzen^[6–8]. Über alle diese Synthesen soll hier nicht berichtet werden.

Die nucleophilen Eigenschaften des Nitrilstickstoffs sind nur schwach ausgeprägt. So bilden sich Alkyl- und Acyl-nitriliumsalze erst in Gegenwart von Lewis-Säuren^[9]. Nur sehr reaktionsfähige Carbonsäurehalogenide wie beispielsweise Malonylchlorid reagieren direkt mit Nitrilen zu Heterocyclen^[10, 11]. Eine intramolekulare Acylierung, die zu Heterocyclen führt, gelingt mit Halogenwasserstoff-Addukten der ω -Cyan-carbonsäurechloride.

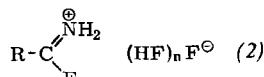
2. Nitril-Halogenwasserstoff-Addukte

Reaktionsprodukte aus Nitrilen und Halogenwasserstoffen fanden, obwohl bereits 1867 von *Gautier*^[12] entdeckt, bis in die neuere Zeit wenig Beachtung. 1964 konnten *Allen-stein* et al.^[13, 14] die Struktur von Addukten aus Nitrilen oder Thiocyanaten und Chlor-, Brom- sowie Jodwasserstoff aufklären. Demnach handelt es sich bei den isolierbaren, thermisch instabilen Substanzen – das Addukt aus Acetonitril und Chlorwasserstoff zerfällt bereits bei 6°C – um Verbindungen vom Typ der Imidiumsäurehalogenidhalogenide (1) (Amidhalogenide). Ihre Stabilität nimmt



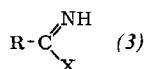
mit der Acidität der Halogenwasserstoffsäure zu.

Stabiler sind Addukte mit komplexen Anionen. Diesen vergleichbar sind die „Amidfluoride“ (2)^[15].

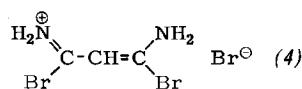


[*] Priv.-Doz. Dr. G. Simchen und Dr. G. Entenmann
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung
der Universität
7 Stuttgart 1, Azenbergstraße 14

Imidsäurehalogenide der Struktur (3) ließen sich bisher



nicht isolieren^[16,17]. Durch die Addition eines mol HX wird die Basizität offenbar so gesteigert, daß ein weiteres mol HX rasch aufgenommen werden kann. Außer für die Bildung der „Amidhalogenide“ (1) sind Imidsäurehalogenide auch für zahlreiche, durch Halogenwasserstoff katalysierte Reaktionen der Nitrile zu postulieren. Erwähnenswert erscheint das Addukt (4) aus Malodinitril und Bromwasserstoff^[18]. Hier wird gleichsam ein 1:1-



Addukt durch Tautomerisierung zum α -Brom-enamin stabilisiert.

Nitril-Halogenwasserstoff-Addukte vom Typ (1) reagieren mit Nucleophilen, wie Wasser, Alkoholen, Carbonsäuren etc.^[19].

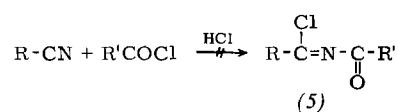
Auch die Trimerisierung von Nitrilen zu s-Triazinen gehört möglicherweise zu dieser Klasse von Reaktionen.

Unklar ist der Reaktionsablauf bei der Synthese einer Vielzahl von Heterocyclen aus α, ω -Dinitrilen mit Halogenwasserstoffen. *Johnson* und *Madroñero*^[6] vertreten die Auffassung, daß es sich in diesen Fällen um den nucleophilen Angriff einer Nitrilgruppe auf eine „Amidbromid“-Funktion handelt.

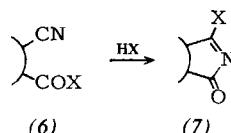
3. Elektrophile Reaktionen an Nitril-Halogenwasserstoff-Addukten

Die im Vergleich zu Nitrilen gesteigerte Nucleophilie der Addukte sollte elektrophile Reaktionen am Stickstoff erleichtern. Nicht übersehen werden darf allerdings, daß solche Additionsverbindungen, insbesondere bei erhöhter Temperatur, nur in geringer Konzentration vorliegen. Entscheidend für die Isolierung von *N*-Acylierungsprodukten sind daher deren Möglichkeiten zur Stabilisierung.

Anfängliche Versuche, durch Umsetzung von Nitrilen mit Carbonsäurechloriden in Gegenwart von Chlorwasserstoff *N*-Acylierte imidsäurechloride (5)^[20] darzustellen, schlugen fehl.



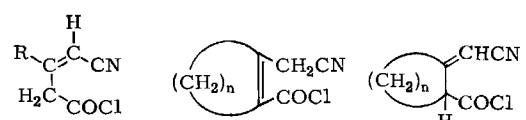
Die Übertragung dieser Reaktion auf ω -Cyan-carbonsäurehalogenide (6) führte dann aber zu einer neuartigen, breit anwendbaren Synthese fünf-, sechs- und siebengliedriger Heterocyclen. Von Bedeutung erscheint uns, daß die



Synthese unmittelbar einen Heterocyclo mit einem reaktionsfähigen Halogenatom ergibt. In vielen Fällen stabilisieren sich die primär entstandenen cyclischen *N*-Acylierte imidsäurechloride (7) durch Prototropie (siehe Abschnitt 4).

3.1. 6-Halogen-2-pyridone

Nichtcyclische β -Ketocarbonsäureester ergeben mit Cyanessigsäure *cis*- und *trans*- β, γ -ungesättigte γ -Cyan-carbonsäureester^[21,22], aus denen man durch Hydrolyse die Säuren und daraus durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid die Säurechloride (8a) als Rohprodukte erhält.



Aus den entsprechenden Cycloalkancarbonsäuren bildet sich bei diesen Reaktionen eine Mischung aus α, β - (8b) und β, γ -ungesättigtem Säurechlorid (8c).

Die Säurechloride (8a) und (8b)/(8c) bleiben in reiner Form in inertnen Lösungsmitteln unverändert. Leitet man jedoch in Äther/Di-n-butyläther-Lösungen dieser Substanzen Chlorwasserstoff ein und erhitzt anschließend auf 50–80°C, so erhält man 6-Chlor-2-pyridone (9a) bzw. (9b)^[22,23] (Tabelle 1)^[*]. Da in Abwesenheit von Chlor-

Tabelle 1. 6-Chlor-2-pyridone (9a) und (9b) aus (8a) bzw. (8b)/(8c).

| R/n | Bedingungen | Ausb. [%] [a] | Fp [°C] |
|------------------------------|--------------|---------------|---------|
| (9a), CH_3 | 6 Std., 50°C | 37 | 156–158 |
| (9a), C_6H_5 | 6 Std., 50°C | 63 | 166–168 |
| (9b), 3 | 4 Std., 60°C | 35 | 182–184 |
| (9b), 4 | 7 Std., 80°C | 38 | 187–190 |

[a] Die Ausbeuten sind auf die (8a) und (8b)/(8c) zugrunde liegenden Carbonsäuren bezogen.

wasserstoff der Ringschluß ausbleibt, muß die Acylierung an einem intermediär gebildeten Chlorwasserstoff-Addukt erfolgen.

Nucleophiler und thermisch stabiler als Chlorwasserstoff-Addukte sind solche mit Brom- und Jodwasserstoff. Bestätigt wird dies durch die außerordentlich rasch verlaufende Cyclisierung von (8a) und (8b)/(8c) (15–30 min bei 0°C) in Gegenwart von Brom- oder Jodwasserstoff^[24]. Man erhält zunächst salzartige Addukte der Halogenwasserstoffe mit 6-Brom- und 6-Jod-2-pyridonen. Die

[*] Es sei darauf hingewiesen, daß die Mischung (8b)/(8c) dabei ausschließlich in (9b) übergeht.

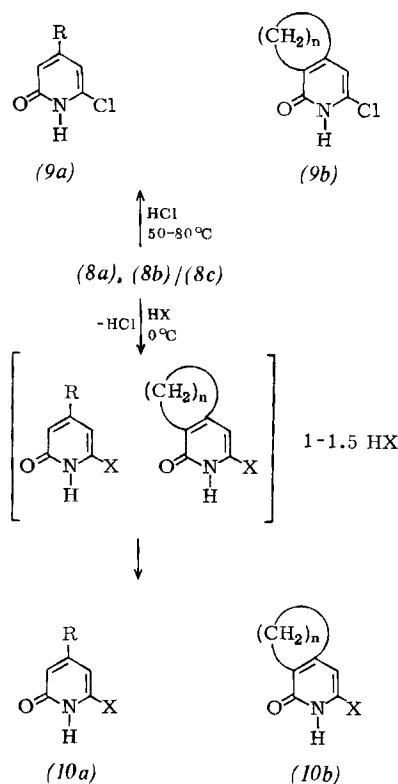


Tabelle 2. 6-Halogen-2-pyridone (*10a*) und (*10b*) aus (*8a*) bzw. (*8b*)/(*8c*).

| R/n | X | Bedingungen | Ausb. [%] [a] | Fp [°C] |
|--------|-------------------------------|-------------|---------------|---------|
| (10a), | CH ₃ | Br | 30 min, 0°C | 24 |
| (10a), | C ₆ H ₅ | Br | 30 min, 0°C | 80 |
| (10a), | C ₆ H ₅ | J | 15 min, 0°C | 67 |
| (10b), | 3 | Br | 30 min, 0°C | 24 |
| (10b), | 4 | Br | 30 min, 0°C | 38 |
| (10b), | 4 | J | 15 min, 0°C | 40 |
| (10b), | 5 | Br | 30 min, 0°C | 32 |
| | | | | 149–151 |
| | | | | 174–176 |
| | | | | 199–201 |
| | | | | 174–175 |
| | | | | 195–196 |
| | | | | 192–193 |
| | | | | 171 |

[a] Die Ausbeuten sind auf die (8a) und (8b)/(8c) zugrunde liegenden Carbonsäuren bezogen.

6-Halogen-2-pyridone (*10a*) und (*10b*) gewinnt man aus den Addukten mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung (Tabelle 2).

3.2. 6-Chlor-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyridinone

Die als Vorstufen der 2-Pyridone (9) und (10) zu formulierenden *N*-Acyl-imidsäurehalogenide stabilisieren sich

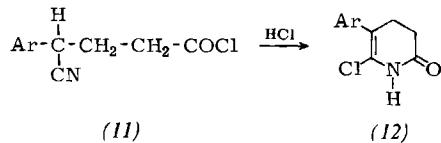


Tabelle 3. 6-Chlor-5-aryl-3,4-dihydro-2(1H)-pyridinone (12) aus (11).

| Ar | Ausb. [%] | Fp [°C] |
|------------------|-----------|---------|
| Phenyl | 80 | 180–184 |
| 4-Chlor-phenyl | 79 | 193–195 |
| 4-Methoxy-phenyl | 88 | 175–178 |
| 4-Nitro-phenyl | 85 | 240–245 |

durch Ausbildung des cyclisch-konjuguierten Pyridonsystems. Die Frage, ob dies Voraussetzung für den Ringschluß ist, kann an der Umsetzung von 4-Aryl-4-cyanbuttersäurechloriden (11)^[25] mit Chlorwasserstoff geprüft werden. Die Verbindungen (11) lassen sich oberhalb 100°C ohne Veränderung destillieren. Erwärmt man jedoch Lösungen von (11) in mit Chlorwasserstoff gesättigtem Dioxan 6 Std. auf 60°C, so resultieren 6-Chlor-5-aryl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyridinone (12) in ausgezeichneten Ausbeuten^[25] (Tabelle 3).

Treibende Kraft der Cyclisierung ist offenbar die Bildung der α -Chlor-enamidstruktur in (12). Ersetzt man in (11) den γ -ständigen Wasserstoff durch eine Methylgruppe, so bleibt der Ringschluß aus^[25].

3.3. Halogensubstituierte Isochinoline

Die große Bedeutung und weite Verbreitung von Isochinolinen legt es nahe, ihre Synthese nach dem beschriebenen Prinzip zu versuchen. Den meisten älteren Isochinolin-Synthesen ist die intramolekulare, elektrophile Substitution am Benzolring gemeinsam. Daher werden nur dann befriedigende Ausbeuten erzielt, wenn der carbocyclische Ring durch geeignete $+M$ - oder $+I$ -Substituenten aktiviert ist^[26-28]. Auch eine kürzlich beschriebene interessante Darstellungsmethode von 1,3-Dichlor-isochinolinen aus Arylacetonitrilen und Phosgen in Gegenwart von Chlorwasserstoff bringt keine Verbesserung^[29]. Isochinolin-Derivate mit aktivierenden Substituenten an C-8 wurden bisher kaum bekannt, da die Cyclisierung fast ausnahmslos in 4-Stellung zur aktivierenden Gruppe eintritt^[28]. Synthesen, die unabhängig von Art und Position des Substituenten Isochinoline in guten Ausbeuten ergeben, wurden nur wenig bearbeitet; zu nennen sind die Amidierung von Isocumarinen^[30], die Umsetzung von Homophthalsäuren mit Aminen^[27] und die Cyclisierung von *o*-Cyanmethyl-benzonitrilen^[31] mit Bromwasserstoff, die zu 1-Brom-3-amino-isochinolinen führt.

3.3.1. 3-Halogen-1-isochinolone

Als Ausgangssubstanz für die Cyclisierung dienen 2-Cyanmethyl-benzoylchloride (14), die man entweder aus Phthaliden durch Umsetzung mit Kaliumcyanid^[32] und anschließend mit Phosphorpentachlorid oder durch Beckmann-Umlagerung zweiter Art^[33] aus 2-Oximino-1-indanonen (13) erhält^[34]. 2-Oximino-1-indanone sind durch Nitrosierung von 1-Indanonen mit Alkylnitriten in Gegenwart von Salzsäure einfach zugänglich^[34].

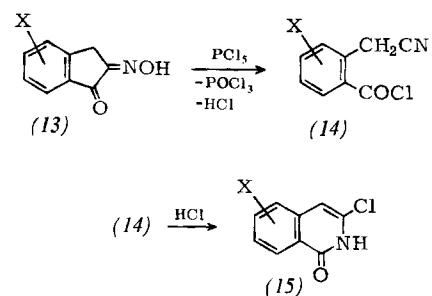


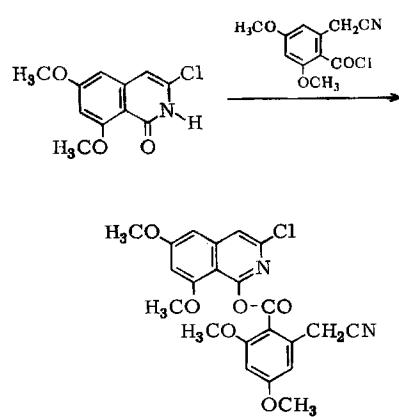
Tabelle 4. 3-Chlor-1-isochinolone (15) aus 2-Cyanmethyl-benzoylchloriden (14).

| X | Ausb. [%] [a] | Fp [°C] |
|------------------|---------------|---------|
| H | 76 | 210–215 |
| 5-Methyl | 75 | 243,5 |
| 7-Methyl | 72 | 223–224 |
| 5-Methoxy | 72 | 246–247 |
| 6-Methoxy | 100 | 228–229 |
| 7-Methoxy | 50 | 241 |
| 7-Chlor | 68 | 253–254 |
| 6,7-Dimethoxy | 74 | 264–265 |
| 6,8-Dimethoxy | 77 | 201–202 |
| 6,7,8-Trimethoxy | 40 | 211–212 |
| 8-Chlor-5-methyl | 96 | 250–251 |
| 5-Chlor-8-methyl | 70 | 281–282 |
| 5,8-Dimethyl | 89 | 244–245 |
| 7-Nitro | 100 | 323–325 |

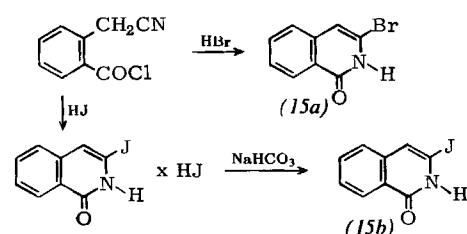
[a] Die Ausbeuten an (15) sind auf 2-Oximino-1-indanon (13) bezogen.

Sättigt man die Lösungen der 2-Cyanmethyl-benzoylchloride (14) in Dioxan mit Chlorwasserstoff und erwärmt einige Stunden auf 60–70°C, so resultieren 3-Chlor-1-isochinolone (15)^[34, 35] (Tabelle 4).

Die Geschwindigkeit der Cyclisierung nimmt mit der Chlorwasserstoff-Konzentration zu. Führt man die Reaktion bei niedriger Chlorwasserstoff-Konzentration z. B. in Di-n-butyläther durch, so beobachtet man bei reaktionstragen Säurechloriden (14) Nebenreaktionen, die auf der Acylierung von bereits gebildetem (15) beruhen^[34].



Besonders einfach und in quantitativer Ausbeute erhält man 3-Brom- (15a) und 3-Jod-1-isochinolone (15b) aus 2-Cyanmethyl-benzoylchlorid mit Brom- bzw. Jodwasserstoff in Äther bei 0°C^[34] (2 Std. bzw. 20 min).



3.3.2. 1,3-Dichlor-isochinoline

In Anlehnung an die Synthese von 3-Chlor-1-isochinolonen (15) lag der Gedanke nahe, 1,3-Dichlor-isochinoline (16) durch ein „Eintopfverfahren“ aus 2-Oximino-1-

indanonen (13) darzustellen. Führt man die Beckmann-Umlagerung von (13) mit Phosphorpentachlorid in Phosphoroxidchlorid als Lösungsmittel durch, sättigt mit Chlorwasserstoff und erwärmt einige Stunden auf 60°C, so erhält man intermediiär 3-Chlor-1-isochinolone (15). Nach weiterer Zugabe der äquimolaren Menge Phosphorpentachlorid und Erwärmen auf 80–100°C setzen sich diese zu 1,3-Dichlor-isochinolinen (16) um^[36]. Zur Darstellung von 1,3-Dichlor-isochinolin (16a) geht man von 2-Cyanmethyl-benzoësäure aus (Tabelle 5).

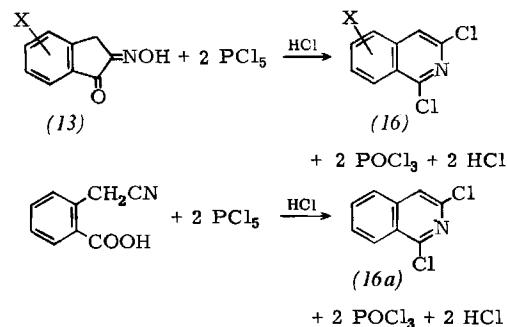


Tabelle 5. 1,3-Dichlor-isochinoline (16) aus 2-Oximino-1-indanonen (13).

| X | Ausb. [%] | Fp [°C] |
|------------------|-----------|---------|
| H [a] | 61 | 120 |
| 5-Methyl | 85 | 121 |
| 7-Methyl | 80 | 113–114 |
| 5-Methoxy | 80 | 166–167 |
| 6-Methoxy | 57 | 91–93 |
| 7-Methoxy | 62 | 169–170 |
| 7-Chlor | 77 | 166–168 |
| 6,7-Dimethoxy | 76 | 200–201 |
| 8-Chlor-5-methyl | 90 | 146–148 |
| 5-Chlor-8-methyl | 70 | 165–166 |
| 5,8-Dimethyl | 44 | 136–137 |
| 7-Nitro | 64 | 176–180 |

[a] (16a); dargestellt aus 2-Cyanmethylbenzoësäure.

3.3.3. 1-Halogen-3-hydroxy-isochinoline

Den bisher beschriebenen Synthesen ist der elektrophile Angriff von Chlorcarbonylgruppen an Halogenwasserstoff-Addukten aliphatischer Nitrile gemeinsam, d. h. von Verbindungen, deren Cyangruppe nicht unmittelbar an einem aromatischen Kern gebunden ist. Ob die wesentlich instabileren Halogenwasserstoff-Addukte aromatischer Nitrile der Acylierung zugänglich sind, sollten entsprechende Umsetzungen mit (2-Cyanphenyl)acetylchloriden zeigen. (2-Cyanphenyl)essigsäuren (17) erhält man aus Oxindolen durch alkalische Hydrolyse und anschließende Sandmeyer-Reaktion mit Kupfer(I)-cyanid oder aus (2-Nitrophenyl)essigsäuren, die reduziert und ebenfalls nach Sandmeyer umgesetzt werden^[37–39].

Setzt man (2-Cyanphenyl)essigsäuren (17) in Di-n-butyläther oder Äther/Di-n-butyläther-Gemischen bei 20°C zunächst mit Phosphorpentachlorid zu den Säurechloriden um, sättigt diese Lösungen mit Chlorwasserstoff und lässt etwa 12 Std. stehen, so fallen 1-Chlor-3-hydroxy-isochinoline (18) in ausgezeichneten Ausbeuten aus^[39, 40]. Bei der Darstellung von 1-Brom- (19) und 1-Jod-3-hydroxy-isochinolinen (20)^[39] werden nach der Um-

setzung von (17) mit Phosphorpentachlorid das Phosphoroxidchlorid und das Lösungsmittel zunächst abdestilliert und die Rohprodukte in Äther aufgenommen. Bei 0°C leitet man Brom- bzw. Jodwasserstoff bis zur Sättigung ein; nach wenigen Minuten erhält man (19) bzw. (20) in Form des Halogenwasserstoff-Adduktes (Tabelle 6).

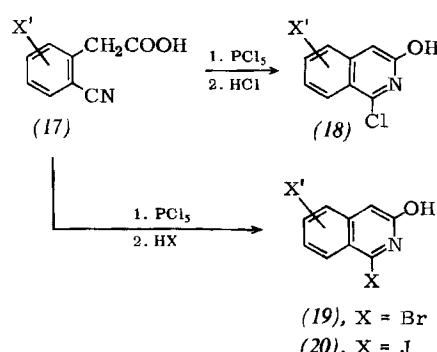


Tabelle 6. 1-Halogen-3-hydroxy-isochinoline (18)–(20) aus (2-Cyanophenyl)essigsäuren (17).

| X' | X | Ausb. [%] | Fp [°C] |
|---------------------|----|-----------|---------|
| (18), H | Cl | 79 | 205–206 |
| (19), H | Br | 83 | 179–182 |
| (20), H | J | 81 | 154–157 |
| (18), 6-Methyl | Cl | 84 | 194–196 |
| (19), 6-Methyl | Br | 82 | 188–190 |
| (20), 6-Methyl | J | 70 | 165–167 |
| (18), 7-Methyl | Cl | 94 | 194–196 |
| (19), 7-Methyl | Br | 84 | 193–195 |
| (18), 6-Chlor | Cl | 80 | 219–221 |
| (19), 6-Chlor | Br | 70 | 204–206 |
| (18), 6-Brom | Cl | 70 | 226–227 |
| (19), 6-Brom | Br | 89 | 197–199 |
| (20), 6-Brom | J | 85 | 180–182 |
| (18), 6-Methoxy | Cl | 72 | 211 |
| (19), 6-Methoxy | Br | 73 | 191–193 |
| (20), 6-Methoxy | J | 85 | 180–182 |
| (18), 7-Methoxy | Cl | 70 | 230–232 |
| (18), 6,7-Dimethoxy | Cl | 69 | 226–227 |
| (19), 6,7-Dimethoxy | Br | 75 | 207–210 |
| (20), 6,7-Dimethoxy | J | 61 | 220–222 |

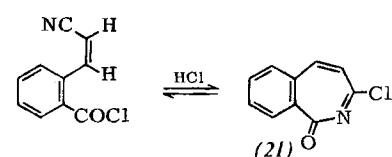
Untersuchungen zum Reaktionsablauf zeigten zwar, daß (18) langsamer gebildet wird als das Chlor-Analogon (16), doch sind die Unterschiede geringfügig und bei großer Halogenwasserstoff-Konzentration nicht bemerkbar^[41].

Den in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.3 beschriebenen Synthesen ist gemeinsam, daß sie unabhängig von Art und Stellung der Substituenten im Aromaten Isochinoline mit gleich guten Ausbeuten ergeben. Die Isochinolin-Derivate in den Tabellen 4–6 sind bisher entweder nicht beschrieben oder nur umständlich zugänglich.

3.4. 3-Chlor-2-benzazepin-1-on

Bei allen bisher besprochenen Ringschlußreaktionen stabilisiert sich das Endprodukt durch Protonenverschiebung (vgl. Abschnitt 3.2). Die Frage, ob die Protonenverschiebung ein notwendiges Kriterium ist, d. h., ob nicht auch dann Cyclisierung erfolgt, wenn formal der Hückel-Regel gehorrende Bindungssysteme direkt zu erwarten sind,

konnte an der Umsetzung von 2-(*cis*-2-Cyanvinyl)benzoylchlorid mit Chlorwasserstoff in Dioxan (70°C, 5 Std.) untersucht werden. Die Reaktion ergab tatsächlich das bisher unbekannte siebengliedrige, als Heteroaromat aufzufassende 3-Chlor-2-benzazepin-1-on (Benzazatropin)



(21)^[42, 43]. Die Ausbeute ließ sich nicht über 50% steigern; es handelt sich um eine Gleichgewichtsreaktion.

3.5. Diazaheterocyclen

Wie die in den voranstehenden Abschnitten angeführten Heterocyclen-Synthesen zeigen, lassen sich Nitril-Halogenwasserstoff-Addukte am Stickstoff acylieren, wenn eine Stabilisierung des cyclischen *N*-Acyl-imidsäurehalogenids durch Tautomerisierung (Abschnitt 3.1 und 3.2) oder Ausbildung eines cyclisch konjugierten 6π-Elektronensystems (Abschnitt 3.3 und 3.4) möglich ist.

Wesentliche Erweiterungen der Synthese folgen aus Veränderungen der Säurehalogenidfunktion: Ersetzt man z. B. die Chlorcarbonyl- durch eine Chlorcarbonylamino-Gruppe, so sollte man ebenfalls zu stabilen Heterocyclen gelangen.

3.5.1. 4-Halogen-2-chinazolone

Durch Umsetzung von *o*-Cyanphenylisocyanaten (22) mit Halogenwasserstoff bei Raumtemperatur in Di-*n*-butyläther erhält man zunächst Carbamidsäurehalogenide (23), die bei etwa 70°C in Gegenwart von überschüssigem Halogenwasserstoff zu 4-Halogen-2-chinazolonen (24) cyclisieren^[44] (Tabelle 7).

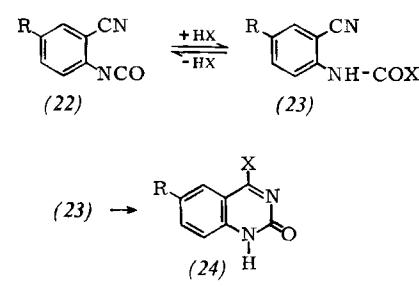


Tabelle 7. 4-Halogen-2-chinazolone (24) aus (22).

| X | R | Ausb. [%] | Fp [°C] |
|-------|------|-----------|---------|
| Chlor | H | 87 | 213 |
| Brom | H | 78 | [a] |
| Chlor | Brom | 77–85 | 250–255 |

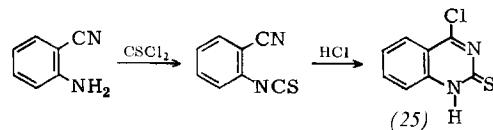
[a] Die Verbindung ist hydrolyseempfindlich. Der in mehreren Versuchen bestimmte Schmelzpunkt schwankt zwischen 280 und 320°C.

Die Synthese der 4-Chlor-2-chinazolone (24) läßt sich auch als „Eintopfreaktion“ durchführen, indem man in eine Suspension von 2-Cyananiliniumchlorid in Dibutyläther bei 120°C zunächst Phosgen und anschließend bei 80°C Chlorwasserstoff einleitet.

Es sei in diesem Zusammenhang auf die formal ähnliche Umsetzung von Nitrilen mit Phosgen zu 6-chlor-2,5-disubstituierten 4-Pyrimidonen nach Yanagida et al.^[45] hingewiesen; der Ringschluß erfolgt hier jedoch durch intramolekulare C-Acylierung eines Enamins.

3.5.2. 4-Chlor-2-thiochinazolon

Analog den oben beschriebenen Reaktionen läßt sich auch das aus *o*-Cyananilin und Thiophosgen leicht darstellbare *o*-Cyanphenylisothiocyanat mit Chlorwasserstoff zu 4-Chlor-2-thiochinazolon (25) cyclisieren. Die Ausbeute beträgt 70%^[44].

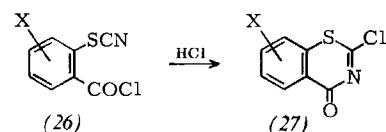


3.6. 1,3-Thiazaheterocyclen

Durch Cyclisierung α,β -ungesättigter β -Thiocyanato-carbonsäurechloride mit Halogenwasserstoff sollte man zu Heterocyclen gelangen, die sich formal vom 3-Chlor-2-benzazepin-1-on (21) durch Ersatz einer Vinylengruppie rung durch Schwefel ableiten.

3.6.1. 2-Chlor-1,3-benzothiazin-4-one

Erwärmst man eine mit Chlorwasserstoff gesättigte Lösung der *o*-Thiocyanato-benzoylchloride (26) in einem Äther/Dibutyläther-Gemisch (5 Std., 70°C), so erhält man 2-Chlor-1,3-benzothiazin-4-one (27) mit guter Ausbeute^[46] (Tabelle 8). Analog entsteht 2-Chlor-naphtho[2,3-*e*]-[1,3]-



thiazin-4-on (27a) aus 3-Thiocyanato-2-naphthoylchlorid.

Tabelle 8. 2-Chlor-1,3-benzothiazin-4-one (27) aus (26).

| X | Ausb. [%] | Fp [°C] |
|-----------|-----------|---------|
| H | 74 | 115–117 |
| 7-Chlor | 73 | 149–150 |
| 6-Chlor | 74 | 178 |
| 7-Methoxy | 88 | 164–165 |
| 6-Methoxy | 61 | 162 |
| 7-Nitro | 73 | 188–190 |
| 6-Nitro | 80 | 140–142 |
| (27a) | 76 | 176–178 |

Die Säurechloride (26) brauchen nicht isoliert zu werden; man kann die durch Umsetzung der *o*-Thiocyanato-benzoesäuren mit Phosphorpentachlorid erhaltenen Rohprodukte zu (27) cyclisieren.

Nach Abschluß dieser Arbeiten erhielten wir Kenntnis von einem Verfahren zur Herstellung von 2-Chlor-1,3-benzothiazin-4-onen durch Umsetzung von 2-Thiocyanato-benzoesäuren mit Thionylchlorid in Gegenwart von katalytischen Mengen Dimethylformamid^[47].

3.6.2. 2-Chlor-1,3-thiazin-4-one

Setzt man *cis*- β -Thiocyanato-acrylsäure (28a) in Äther bei 0°C mit Phosphorpentachlorid um und leitet in die Lösung trockenen Chlorwasserstoff ein, so fällt 2-Chlor-1,3-thiazin-4-on (29a) aus^[48]. Die Derivate (29b) und (29c) erhält man analog (Tabelle 9).

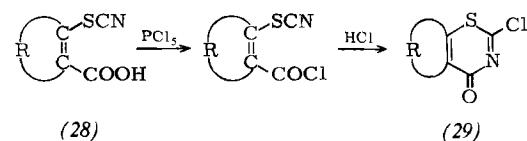


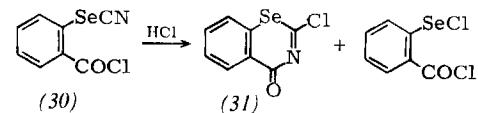
Tabelle 9. 2-Chlor-1,3-thiazin-4-one vom Typ (29).

| —R— | Ausb. [%] | Fp [°C] |
|-------|------------------------------------|---------|
| (29a) | —H— | 52 |
| (29b) | —(CH ₂) ₃ — | 77–79 |
| (29c) | —(CH ₂) ₄ — | 78–80 |

cis- β -Thiocyanato-acrylsäure (28a) entsteht durch Addition von Kaliumthiocyanat an Acetylenmonocarbonsäure in verdünnter Schwefelsäure. Die Säuren (28b) und (28c) werden durch Umsetzung von 2-Chlor-1-formyl-1-cyclopenten bzw. -hexen mit Kaliumthiocyanat und anschließende Oxidation mit Chromtrioxid dargestellt.

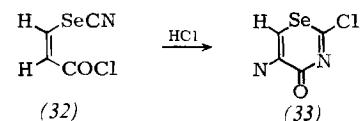
3.6.3. 2-Chlor-1,3-selenazin-4-one

Erwärmst man 2-Selenocyanato-benzoylchlorid (30) 5 Std. in Dioxan, das mit Chlorwasserstoff gesättigt ist, so erhält man 2-Chlor-1,3-benzoselenazin-4-on (31) vom Schmelzpunkt 125–126°C mit 59% Ausbeute^[40,46]. Da



neben wird (30) zu 2-Chlorselenenyl-benzoylchlorid gespalten^[46].

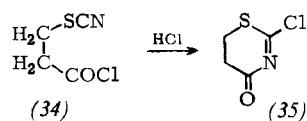
Die Cyclisierung von β -Selenocyanato-acrylsäurechlorid (32) zu 2-Chlor-1,3-selenazin-4-on (33) erfolgt mit Chlorwasserstoff in Dibutyläther bei 80°C mit schlechter Ausbeute. Die Spaltung der Selenocyanatgruppe zum Selen-



enylchlorid und Cyanwasserstoff dürfte hier die Hauptreaktion sein^[48].

3.6.4. 2-Chlor-5,6-dihydro-1,3-thiazin-4-on

Leitet man in eine Lösung von β -Thiocyanato-propionsäurechlorid (34) in Äther bei 0°C Chlorwasserstoff ein, so kristalliert nach einer Stunde 2-Chlor-5,6-dihydro-1,3-thiazin-4-on (35) aus^[48]. Damit gelang es, durch Acylier-



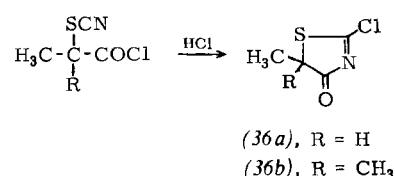
rung eines Nitril-Halogenwasserstoff-Adduks eine heterocyclische Verbindung zu synthetisieren, die nicht durch Tautomerisierung oder Ausbildung eines 6π -Elektronensystems stabilisiert wird. – (35) ist nicht sehr stabil. Bei mehrtägigem Stehen bei Raumtemperatur erhält man (34) zurück. Auch in den Reaktionen zeigt (35) einige Besonderheiten. Während in den Thiazinonen (27) und (29) bei Umsetzungen mit Nucleophilen das Halogen glatt substituiert wird, stehen bei (35) Ringöffnungsreaktionen im Vordergrund.

Perhydro-1,3-thiazin-2,4-dion erhält man durch Hydrolyse von (35)^[48] oder durch Umsetzung von β -Thiocyanato-propionsäure mit Thionylchlorid^[49].

3.6.5. 2-Chlor-4-thiazolone

Nach der Synthese einer Vielzahl von sechs- und siebengliedrigen Heterocyclen ist die Frage noch offen, ob auch kleinere Ringe durch cyclisierende Acylierung von Nitril-Halogenwasserstoff-Addukten zugänglich sind. Als Beispiel wählten wir die Cyclisierung von α -Thiocyanato-carbonsäurechloriden, u. a. wegen der interessanten Eigenschaften der zu erwartenden 4-Thiazolone.

Sättigt man eine Lösung von α -Thiocyanato-propionsäurechlorid oder α -Thiocyanato-isobuttersäurechlorid in wasserfreiem Äther bei –20 bis 0°C mit trockenem Chlorwasserstoff, so kristallisieren nach kurzer Zeit die 5-substituierten 2-Chlor-4-thiazolone (36a) bzw. (36b) aus^[50] [(36a), Fp=55°C, Ausb. 64%; (36b), Fp=81–83°C, Ausb. 74%].

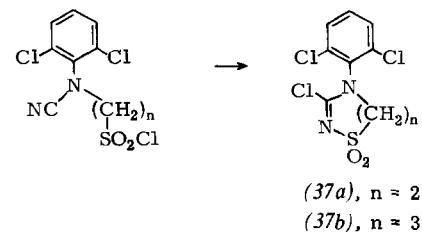


5,5-Dimethyl-2-chlor-4-thiazolon (36b) ist eine stabile kristalline Substanz; (36a) zersetzt sich bereits bei längerem Stehen bei Raumtemperatur unter Gelbfärbung.

3.6.6. Ringsysteme mit drei Heteroatomen

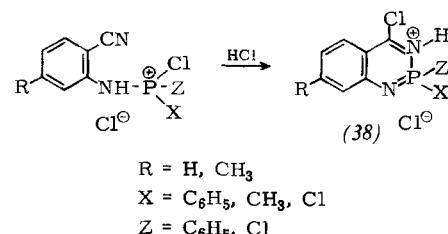
Die außerordentliche Vielseitigkeit der hier beschriebenen Cyclisierungsreaktion wird durch Synthesen weiterer

heterocyclischer Systeme unterstrichen. Toldy und Sohár^[51] beschreiben die Darstellung von 3-Chlor-5,6-dihydro-1,2,4-thiadiazin-1,1-dioxiden (37a) und 3-Chlor-5H-6,7-dihydro-1,2,4-thiadiazepin-1,1-dioxiden (37b) durch Erwärmen von ω -(N-Aryl-N-cyanamino)alkan-sulfonsäure-



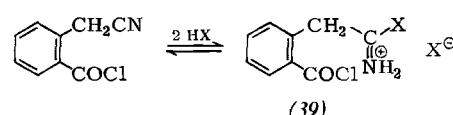
chloriden. Die Reaktion dürfte ebenfalls über intermediär gebildete Nitril-Halogenwasserstoff-Addukte ablaufen.

4-Chlor-3H-1,3,2-benzodiazaphosphoriniumchloride (38) erhält man nach Schmidpeter und Schindler^[52] durch Cyclisierung von 2-Cyananilinophosphoniumchloriden mit Chlorwasserstoff.

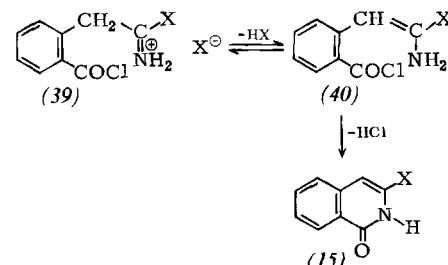


4. Zum Reaktionsablauf

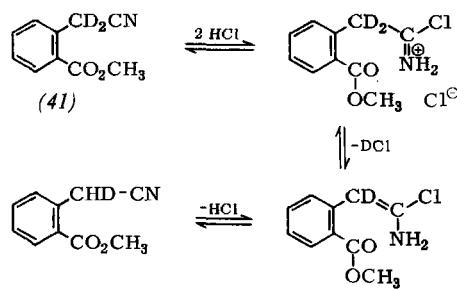
Eingehende Untersuchungen der Bildungsweise von 3-Halogen-1-isochinolonen (15) bewiesen das intermediäre Auftreten von Nitril-Halogenwasserstoff-1,2-Addukten (39).



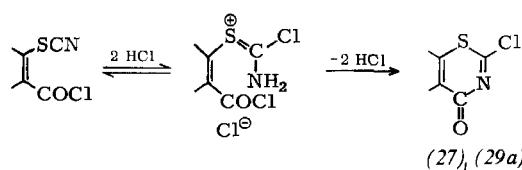
Da ein elektrophiler Angriff der Carbonyl- an der Iminiumgruppe wenig wahrscheinlich ist, nehmen wir für die Cyclisierungsreaktion α -Halogenenamine (40) als Zwischenprodukte an.



Es gelang, die Existenz von α -Halogenenaminen u. a. durch D/H-Austausch an $[\alpha, \alpha\text{-D}_2]$ -2-Cyanmethyl-benzosäure-methylester (41) mit trockenem Chlorwasserstoff in Dioxan bei 50°C nachzuweisen.



Zwischenstufen analoger Struktur dürften bei der Cyclisierung von α, β -ungesättigten β -Thiocyanato-carbonsäurechloriden zu (27) und (29) zu formulieren sein.



Zumindest bei den Ringschlußreaktionen zu (18), (21), (24) und (25) sind allerdings Nitril-Halogenwasserstoff-1,1-Addukte als eigentliche reaktive Zwischenprodukte nicht auszuschließen.

Herrn Prof. Dr. H. Bredereck danken wir für die großzügige Förderung der hier beschriebenen eigenen Arbeiten. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gilt unser aufrichtiger Dank für Sachbeihilfen.

Ein eingegangen am 20. März 1972 [A 925]

- [1] R. C. Elderfield: *Heterocyclic Compounds*. Wiley, New York 1957, Bd. 5, S. 45f.; Bd. 6, S. 234f.
- [2] D. J. Brown: *The Pyrimidines*. Interscience, New York 1962, S. 59f.
- [3] R. C. Elderfield: *Heterocyclic Compounds*. Wiley, New York 1957, Bd. 6, S. 325f.
- [4] A. I. Meyers u. J. C. Sircar in Z. Rappoport: *The Chemistry of the Cyano Group*. Interscience, London 1970, S. 341f.
- [5] R. R. Schmidt, *Chem. Ber.* 98, 346 (1965).
- [6] F. Johnson u. R. Madroñero, *Advan. Heterocycl. Chem.* 6, 95 (1966).
- [7] H. Meerwein, P. Laasch, R. Mersch u. J. Nemtzwig, *Chem. Ber.* 89, 224 (1956).

- [8] R. R. Schmidt, *Chem. Ber.* 98, 334 (1965).
- [9] H. Meerwein, P. Laasch, R. Mersch u. J. Spille, *Chem. Ber.* 89, 209 (1956).
- [10] E. Ziegler, G. Kleineberg u. H. Meindl, *Monatsh. Chem.* 94, 544 (1963).
- [11] E. Ziegler, G. Kleineberg u. H. Meindl, *Monatsh. Chem.* 97, 10 (1966).
- [12] A. Gautier, *Liebigs Ann. Chem.* 142, 289 (1867).
- [13] E. Allenstein u. A. Schmidt, *Spectrochim. Acta* 20, 1451 (1964).
- [14] E. Allenstein u. P. Quis, *Chem. Ber.* 97, 3162 (1964).
- [15] K. Wiechert, H.-H. Heilmann u. P. Mohr, *Z. Chem.* 3, 308 (1963).
- [16] Vgl. G. J. Janz u. S. S. Danyluk, *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 3850 (1959).
- [17] Vgl. F. E. Murray u. W. G. Schneider, *Can. J. Chem.* 73, 795 (1955).
- [18] E. Allenstein u. P. Quis, *Chem. Ber.* 97, 1857 (1964).
- [19] Übersicht siehe E. N. Žilberman, *Russ. Chem. Rev. (Usp. Khim.)* 31, 615 (1962).
- [20] A. W. Titherly u. E. Worral, *J. Chem. Soc.* 97, 839 (1910).
- [21] H. Hennecke, DBP 1023464 (1958); *Chem. Abstr.* 54, 5704e (1960).
- [22] G. Simchen, *Chem. Ber.* 103, 389 (1970).
- [23] G. Simchen, *Chem. Ber.* 103, 398 (1970).
- [24] H. Endriss, Diplomarbeit, Universität Stuttgart 1970.
- [25] G. Simchen, *Chem. Ber.* 103, 407 (1970).
- [26] W. J. Gensler, *Org. React.* 6, 191 (1951).
- [27] W. J. Gensler in R. C. Elderfield: *Heterocyclic Compounds*. Wiley, New York 1952, Bd. 4, S. 344f.
- [28] W. M. Whaley u. T. R. Govindachari, *Org. React.* 6, 74, 151 (1951).
- [29] S. Yanagida, M. Ohoka u. S. Komori, *J. Org. Chem.* 34, 4127 (1969).
- [30] R. D. Barry, *Chem. Rev.* 64, 229 (1964).
- [31] F. Johnson u. A. Nasutavicus, *J. Org. Chem.* 27, 3953 (1962).
- [32] C. C. Price u. R. G. Rogers, *Org. Syntheses* 3, 174 (1955).
- [33] L. G. Donaruma u. W. Z. Heldt, *Org. React.* 11, 1 (siehe S. 41) (1960).
- [34] G. Simchen u. W. Krämer, *Chem. Ber.* 102, 3656 (1969).
- [35] G. Simchen, *Angew. Chem.* 78, 674 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* 5, 663 (1966).
- [36] G. Simchen u. W. Krämer, *Chem. Ber.* 102, 3666 (1969).
- [37] J. O. Halford u. B. Weissmann, *J. Org. Chem.* 18, 30 (1953).
- [38] C. F. Koelsch, *J. Amer. Chem. Soc.* 66, 2019 (1944).
- [39] M. Häfner, Dissertation, Universität Stuttgart 1970.
- [40] G. Simchen, *Angew. Chem.* 80, 484 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* 7, 464 (1968).
- [41] G. Simchen, Habilitationsschrift, Universität Stuttgart 1968.
- [42] H. Lay, Dissertation, Universität Stuttgart 1970.
- [43] H. Kolb, Diplomarbeit, Universität Stuttgart 1970.
- [44] G. Simchen, G. Entenmann u. R. Zondler, *Angew. Chem.* 82, 548 (1970); *Angew. Chem. internat. Edit.* 9, 523 (1970).
- [45] S. Yanagida, M. Ohoka, M. Okahara u. S. Komori, *J. Org. Chem.* 34, 2972 (1969).
- [46] G. Simchen u. J. Wenzelburger, *Chem. Ber.* 103, 413 (1970).
- [47] H. Böshagen, DOS 1545807 (1969); Farbenfabriken Bayer.
- [48] G. Entenmann, Teil der Dissertation, Universität Stuttgart 1971.
- [49] C. M. Hendry, *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 973 (1958).
- [50] A. Krauss, Diplomarbeit, Universität Stuttgart 1971.
- [51] L. Toldy u. P. Sohár, *Tetrahedron Lett.* 1970, 181.
- [52] A. Schmidpeter u. N. Schindler, *Chem. Ber.* 102, 2201 (1969).