

Synthesen von Heterocyclen, 57. Mitt.:

Über Reaktionen mit Kohlensuboxyd

Von

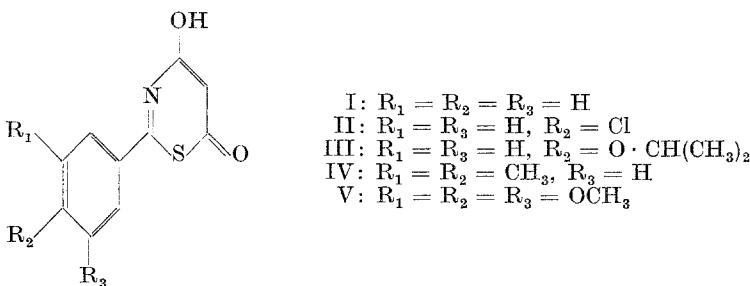
E. Ziegler und R. Wolf

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 29. April 1964)

Weitere 4-Hydroxy-[1,3-thiazinone-(6)]¹ werden aus Thioamiden und Kohlensuboxyd synthetisiert und u. a. das Verhalten des C₃O₂ gegenüber Acetondicarbonsäureanhydrid bzw. Harnstoff untersucht.

Thiobenzamid geht nach E. Ziegler und H. Biemann¹ mit Kohlensuboxyd eine cyclisierende Addition unter Bildung von 2-Phenyl-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (I) ein. Das gleiche Produkt entsteht, wenn an Stelle von C₃O₂ Malonylchlorid^{2, 3} als cyclisierendes Agens verwendet wird. Auch andere Thioamide¹ sind einer solchen Reaktion zugänglich.



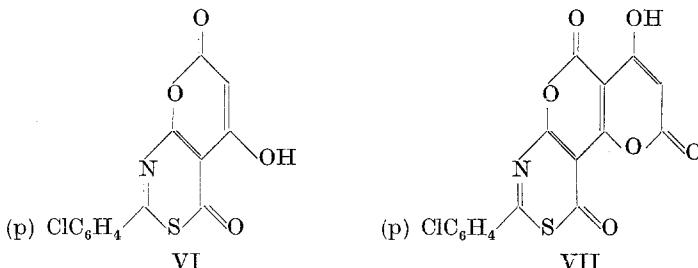
In Weiterführung der begonnenen Versuche haben wir im Benzolkern substituierte Thioamide eingesetzt, um Thiazinonderivate zu er-

¹ E. Ziegler und H. Biemann, Mh. Chem. **93**, 34 (1962).

² J. Goerdler und H. Horstmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **93**, 671 (1960).

³ E. Ziegler und E. Steiner, Mh. Chem. **95**, 147 (1964).

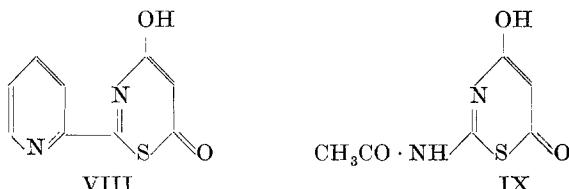
halten, die durch eine eventuelle pharmakologische Wirksamkeit interessant sein könnten. Als Beispiel sei vor allem das p-Chlor-thiobenzamid erwähnt, das mit C_3O_2 schon bei -60° zum chlorsubstituierten 4-Hydroxy-thiazinon-(6) (II, 95% d. Th.) reagiert. Diese Verbindung II vermag bei höheren Temperaturen nochmals C_3O_2 unter Bildung von VI (75% d. Th.) zu addieren. Daneben entstehen allerdings auch höhermolekulare Produkte, die als Polypyrono-Verbindungen¹ aufzufassen sind. Eine nochmalige Addition von C_3O_2 an VI verläuft uneinheitlich und ergibt gelb



bis rot gefärbte amorphe Produkte, die nach Ansicht von *E. Ziegler*⁴ konstitutionell zur „roten Kohle“ in Beziehung stehen. Eine definierte Verbindung (VII) erhält man jedoch, wenn das 4-Hydroxy-thiazinon (II) mit Malonylchlorid in Äther zur Reaktion gebracht wird.

Auch p-Isopropoxy-thiobenzamid, 3,4-Dimethyl- und 3,4,5-Tri-methoxy-thiobenzamid gehen mit C_3O_2 leicht eine cyclisierende Addition unter Bildung der entsprechenden Thiazinon-Derivate III, IV und V ein.

Das Verfahren der „cyclisierenden Addition“ lässt sich auch auf das Picolinsäure-thioamid mit Erfolg (VIII, 90% d. Th.) anwenden. Nicotinsäure- und Isonicotinsäurethioamid¹ waren schon Gegenstand früherer Untersuchungen.



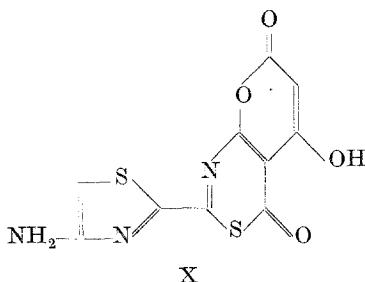
Während Thioharnstoff mit C_3O_2 zu einer bicyclischen Verbindung⁴ reagiert, setzt sich N-Acetyl-thioharnstoff nur bis zum 2-Acetyl-amino-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (IX) um.

Chrysean⁵ [5-Amino-thiazol-thioamid-(2)] vermag zwei Moleküle C_3O_2 aufzunehmen. Ob hierbei nur die Thioamid- oder auch die prim. Amin-

⁴ *E. Ziegler, H. Junek und H. Biemann*, Mh. Chem. **92**, 927 (1961).

⁵ *G. Hellsing*, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 3546 (1904).

gruppe in Reaktion tritt, konnte nicht entschieden werden. In Analogie zu den bisherigen Ergebnissen wird für diese Verbindung die Struktur X vorgeschlagen.



Das gleiche Problem ergibt sich bei der Umsetzung des Chryseans mit p-Acetylamino-benzolsulfochlorid zum entsprechenden Sulfonamid. Da aber das 5-Acetylamino-thiazol-thioamid-(2) mit dem genannten Reagens nicht umgesetzt werden kann, handelt es sich hier anscheinend um ein echtes Sulfonamid.

Nach dem bisher Gesagten müßte es möglich sein, aus Harnstoff und Kohlensuboxyd Barbitursäure zu synthetisieren. Versuche in dieser Richtung sind bereits von J. v. Alphen⁶ angestellt worden. Er ließ auf eine Aufschämmung von Harnstoff in Äther C₃O₂ durch einige Tage einwirken und erhielt in Spuren ein Endprodukt, welches eine schwache Violursäure-Reaktion gab. v. Alphen vermutete, daß es sich hierbei um Barbitursäure handle.

Wird jedoch, wie wir gefunden haben, Harnstoff in gereinigtem Dimethylformamid gelöst und mit C₃O₂ versetzt, so bildet sich in reicher Menge (85% d. Th.) Barbitursäure.

Ein anderes Problem, das im Zusammenhang mit den Reaktionen des Kohlensuboxyds von Interesse schien, ist das des Acetondicarbonsäure-anhydrids.

O. Diels⁷ hat die Einwirkung von C₃O₂ auf Malonsäure studiert und dabei braungelb gefärbte Produkte erhalten, die beim Behandeln mit Alkohol z. T. definierte Verbindungen ergaben. So fanden O. Diels und Mitarb.⁷ als Abbauprodukte CO₂, Malonester und Acetondicarbonsäureester. Auf Grund dieser Abbauversuche haben sie für die komplexen Primärprodukte eine Spirocyclobutan-Struktur vorgeschlagen.

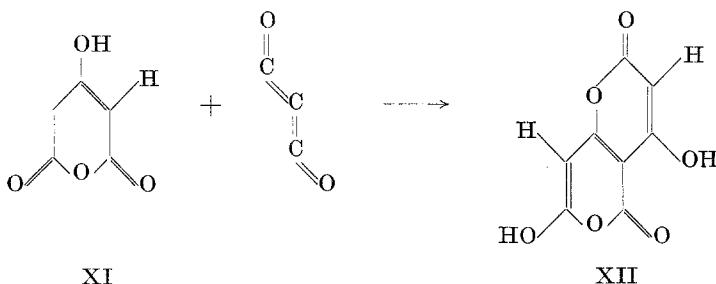
E. Ziegler, H. Junek und H. Biemann⁴ haben eine andere Reaktionsfolge zur Diskussion gestellt und postuliert, daß aus Malonsäure und C₃O₂ über einige Zwischenstufen primär Acetondicarbonsäureanhydrid entstehe. Diese Aussage würde die Bildung der oben genannten Alkoholyse-Produkte verständlich erscheinen lassen. Allerdings müßte Acetondicarbonsäure-anhydrid (XI) im Stande sein, in seiner enolisierten Form mit C₃O₂ weiter

⁶ J. v. Alphen, Rec. trav. chim. Pays-Bas **44**, 838 (1925).

⁷ O. Diels, R. Beckmann und G. Tönnies, Ann. Chem. **439**, 76 (1924).

zu reagieren, um so höhermolekulare Produkte von Polypyrono-Struktur zu bilden, wie sie heute allgemein für die „rote Kohle“^{8, 9, 10} angenommen wird.

Um die erwähnten Ansichten experimentell zu untermauern, haben wir Acetondicarbonsäure-anhydrid (XI) in Essigester bzw. Tetrahydrofuran bei 20 bis 45° mit C₃O₂ umgesetzt und neben „roter Kohle“ ein in Alkalien lösliches Produkt (40—50% d. Th.) isoliert, dem wir auf Grund der bevorzugten Enolisierfähigkeit der mittelständigen CO-Gruppe im Acetondicarbonsäureanhydrid die Struktur XII zuordnen.



Das UV-Spektrum von XII ($10^{-4}m$ in Methanol) zeigt zwei Maxima bei 346 m μ ($\log \epsilon 4,10$) und bei 305,5 m μ ($\log \epsilon 4,07$), wobei das kürzerwellige Maximum auf die konjugierten Doppelbindungen in den Ringen hinweisen kann, während das langwellige den konjugierten C=O-Gruppen zuzuordnen ist.

Wird die Reaktionstemperatur bei den geschilderten Versuchen erhöht, so setzt sich das gesamte eingesetzte Ausgangsmaterial zur „roten Kohle“ um, eine weitere Addition von C₃O₂ an XII ist also möglich, was auch auf Grund der vorgeschlagenen Struktur XII zu erwarten war.

Für die Unterstützung dieser Arbeit sind wir der Firma J. R. Geigy AG, Basel, zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

1. 2-(4'-Chlor)-phenyl-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (II)

0,5 g p-Chlor-thiobenzamid werden in 25 ml Äther gelöst und mit einem geringen Überschuß an C₃O₂ bei — 60° versetzt. Nach etwa 1 Stde. scheiden sich gelbe Plättchen ab, deren Menge sich nach weiteren 2 Stdn. rasch

⁸ L. Schmidt, H. P. Boehm und U. Hofmann, Z. anorg. allgem. Chem. **282**, 241 (1955); **296**, 246 (1958).

⁹ R. N. Smith, D. A. Young, E. N. Smith und C. C. Carter, Inorg. Chem. **2**, 829 (1963).

¹⁰ G. Hegar, Eidgen. Techn. Hochschule Zürich, Prom. Nr. 3169.

vermehrt. Aus dem Filtrat gewinnt man nach Einengen im Vak. noch zusätzlich Kristalle. Gesamtausb. 0,6 g (95% d. Th.). Aus Chlorbenzol gelbe Kristalle vom Schmp. 187° (u. Zers.).

$C_{10}H_6ClNO_2S$. Ber. C 50,11, H 2,52, N 5,84.
Gef. C 49,73, H 2,98, N 5,71.

2. Pyrano-Verbindung VI

Versetzt man 1 g der Verbindung II in 20 ml Tetrahydrofuran (*THF*) bei — 60° mit C_3O_2 und erhitzt anschließend im Druckgefäß durch 6 Stdn. allmählich auf 95°, so fällt eine gelbe Lösung an, die etwas unlösliche Polypyrano-Verbindung enthält. Nach Entfernung derselben wird das Filtrat im Vak. eingeengt, wobei 0,95 g (75% d. Th.) eines kristallinen Produktes verbleiben. Aus Chlorbenzol Rhomben vom Schmp. 230° (u. Zers.).

$C_{13}H_6ClNO_4S$. Ber. N 4,55. Gef. N 4,37.

3. Dipyrrano-Verbindung VII

2,4 g 2-(4'-Chlor)-phenyl-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (II) werden in 40 ml *THF* gelöst und dann noch 20 ml Äther hinzugefügt. Dazu gibt man eine Lösung von 4,2 g Malonylchlorid in 20 ml Äther und erhitzt wenige Min. zum Sieden. Nach dem Erkalten scheiden sich 1,75 g (65% d. Th.) Kristalle ab. Aus Eisessig bzw. Chlorbenzol gelbe Kristalle vom Schmp. 260—265°, die in Alkalien löslich und daraus unzersetzt fällbar sind.

$C_{16}H_6ClNO_6S$. Ber. S 8,53. Gef. S 8,28.

4. 2-(4'-Isopropoxy)-phenyl-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (III)

Eine Lösung von 1 g p-Isopropoxy-thiobenzamid in 50 ml Äther wird bei — 60° mit C_3O_2 zusammengebracht und dann auf 20° erwärmt. Bald scheiden sich Kristalle ab. Aus Eisessig oder Chlorbenzol Rhomben vom Schmp. 172°.

$C_{13}H_{13}NO_3S$. Ber. C 59,30, H 4,97, N 5,32.
Gef. C 59,54, H 4,89, N 5,18.

5. 2-(3',4'-Dimethyl)-phenyl-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (IV)

Man setzt 1 g 3,4-Dimethyl-thiobenzamid in 50 ml Äther unter analogen Bedingungen, wie bei Vers. 4 beschrieben, mit C_3O_2 um. Ausb. 1,05 g (75% d. Th.). Aus Chlorbenzol gelbe Balken vom Schmp. 185°.

$C_{12}H_{11}NO_2S$. Ber. C 61,79, H 4,74, N 6,00.
Gef. C 61,28, H 4,72, N 5,69.

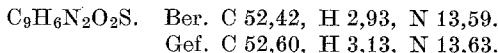
6. 2-(3',4',5'-Trimethoxy)-phenyl-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (V)

1 g 3,4,5-Trimethoxy-thiobenzamid wird in einem Gemisch von 20 ml *THF* und 30 ml Äther, wie üblich, mit C_3O_2 umgesetzt und nach 12 Stdn. abgesaugt. Ausb. 0,8 g (60% d. Th.). Leicht löslich in Aceton, Eisessig und Äthanol. Aus Chlorbenzol derbe gelbe Nadeln vom Schmp. 168°.

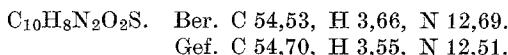
$C_{13}H_{13}NO_5S$. Ber. C 52,87, H 4,43, N 4,74.
Gef. C 53,00, H 4,26, N 4,58.

7. 2-Picolinyl-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (VIII)

1 g Picolinsäure-thioamid wird in 50 ml Äther gelöst und bei — 60° C₃O₂ in geringem Überschuß zugegeben. Nach einigen Stunden ist die Reaktion beendet. Ausb. 1,25 g (90% d. Th.). Aus Chlorbenzol feine, fast farblose Nadeln vom Schmp. 180° (u. Zers.).



Setzt man 1 g VIII in 20 ml 5proz. NaOH mit Dimethylsulfat um, erwärmt einige Min. auf 60° und lässt über Nacht stehen, so scheidet sich 2-Picolinyl-4-methoxy-[1,3-thiazinon-(6)] ab. Aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 176—178°. Ausb. 0,4 g (40% d. Th.).



8. 2-Acetylamino-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (IX)

Man löst 0,6 g N-Acetyl-thioharnstoff in 15 ml Essigester und gibt C₃O₂ in Äther gelöst, hinzu. Nach dem Erwärmen der Lösung auf 20° scheiden sich farblose Kristalle ab. Ausb. 0,8 g (90% d. Th.). Aus Eisessig Nadeln, die sich ab. 220° zersetzen.



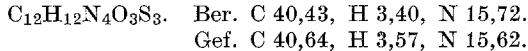
9. Pyrano-thiazinon X aus Chrysean

0,8 g Chrysean werden in einer Mischung von 50 ml Äther und 30 ml THF bei — 60° mit dem Doppelten der ber. Menge an C₃O₂ versetzt. Nach 15 Stdn. ist die Reaktion beendet. Aus Chlorbenzol Balken vom Schmp. 220° u. Zers.



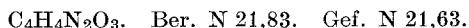
10. Sulfonamid aus Chrysean

8 g Chrysean werden in 40 ml trockenem Pyridin gelöst, auf etwa — 10° gekühlt und p-Acetylamino-benzolsulfonsäurechlorid innerhalb von 2 Stdn. unter Röhren in kleinen Portionen zugefügt. Dann gießt man in 500 ml 3,5proz. HCl ein und lässt einige Stdn. bei 20° stehen. Ausb. 13 g (91% d. Th.), Schmp. 235°. Aus H₂O oder Chlorbenzol gelbe Spieße vom Schmp. 245°.



11. Barbitursäure

Man löst 1 g sorgfältig getrockneten Harnstoff in 10 ml gereinigtem Dimethylformamid, kühlt auf — 20° ab und fügt C₃O₂ im Überschuß, gelöst in 5 ml THF, zu. Sofort scheidet sich ein Stoff ab, der sich aber beim Erwärmen auf 20° wieder löst. Danach bilden sich farblose Kristalle, die fest an der Gefäßwand haften. Ausb. 1,7 g (85% d. Th.). Aus Äthanol Plättchen vom Schmp. 255—258°. Die Violursäure-Reaktion ist positiv.



12. Pyrano-Verbindung XII

a) 1 g Acetondicarbonsäure-anhydrid (XI) wird in 25 ml *THF* gelöst, auf ca. — 70° gekühlt, mit einem geringen Überschuß an C₃O₂ versetzt und dann im Autoklaven durch 2 Stdn. bei 20° sich selbst überlassen. Anschließend wird noch auf 40—45° erwärmt und der Reaktionsansatz nach 12 Stdn. aufgearbeitet. Vorerst entweicht unverbrauchtes C₃O₂ und am Boden des Gefäßes findet sich etwas „rote Kohle“. Nach Entfernung derselben engt man das Filtrat ein. Ausb. 0,8 g (50% d. Th.). Aus *THF* rote Kristalle, die sich bei etwa 180° zersetzen. Die Substanz ist aus Alkalien umfällbar.

b) Die Umsetzung der Ausgangssubstanzen kann auch in Essigester durchgeführt werden. Die Reaktionslösung färbt sich im Verlaufe von 2 Tagen gelb und beginnt am 5. Tag Kristalle abzuscheiden. Der Versuch ist innerhalb einer Woche beendet. Ausb. 0,6 g (40% d. Th.), Schmp. um 180°.

