

Synthesen von Heterocyclen, 54. Mitt.:

Über Umsetzungsprodukte aus Xanthogenamid und Malonsäurederivaten

Von

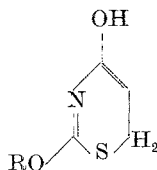
E. Ziegler und E. Steiner

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Graz

(Eingegangen am 18. Februar 1964)

Xanthogenamid reagiert mit Malonsäure und PCl_3 zu 2,4-Di-
hydroxy-5-acetyl-[1,3-thiazinon-(6)] (IV), mit Malonylchlorid
hingegen zu 2-Äthoxy-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (VII).

Bei der Kondensation von Xanthogenamid mit β -Jodpropionsäure in
Acetanhydrid bildet sich nach *N. A. Langlet*¹ bzw. *B. Holmberg*² Sinapan-
propionsäure (I). Beide Autoren stellten fest, daß der bei der Reaktion
freiwerdende Jodwasserstoff die Äthoxygruppe verseift und die zu er-
wartende Äthoxy-Verbindung II auf diesem Wege nicht erhalten werden
kann.



I: R = H
II: R = C_2H_5

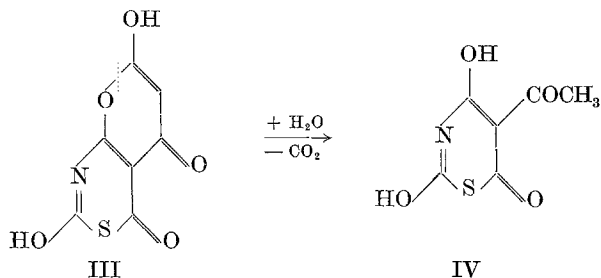
In Weiterführung der Kondensationsversuche zwischen Thioamiden³
und Malonsäure-Derivaten haben wir Xanthogenamid eingesetzt und
dabei beobachtet, daß die Struktur des Endproduktes jeweils von der
Beschaffenheit des Reaktionspartners abhängig ist.

¹ *N. A. Langlet*, Ber. dtsh. chem. Ges. **24**, 3848 (1891).

² *B. Holmberg*, Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 159 (1914).

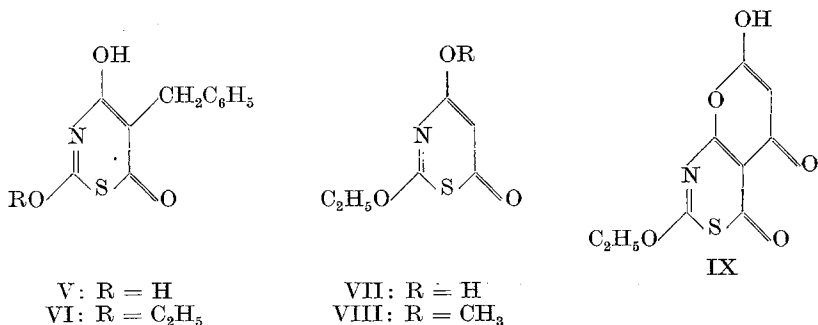
³ *E. Ziegler* und *E. Steiner*, Mh. Chem. **95**, 147 (1964).

Setzt man Xanthogenamid mit Malonsäure und PCl_3 um, so entsteht 2,4-Dihydroxy-5-acetyl-[1,3-thiazinon-(6)] (IV) (38% d. Th.), das sich durch saure Hydrolyse aus der Pyrono-Verbindung III gebildet haben muß.



Mit Benzylmalonsäure und PCl_3 entsteht das entsprechende 5-Benzyl-Derivat V (53% d. Th.), welches auch aus dem homologen Thiocarbamid-säurepropylester leicht erhältlich ist. Da in beiden Fällen das gleiche Endprodukt anfällt, ist bewiesen, daß vor, oder vielleicht auch erst nach, dem Ringschluß eine Verseifung der verschlossenen Hydroxy-Gruppe stattgefunden hat.

Anders verläuft die Reaktion mit Malonylchlorid bzw. monosubstituierten Malonsäurechloriden. So reagiert Xanthogenamid mit Malonylchlorid in Dichlormethan zum 2-Äthoxy-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (VII, 58% d. Th.), welches nach *E. Ziegler* und *H. Biemann*⁴ aus demselben Thioamid mit Kohlensuboxyd erhältlich ist. Mit Diazomethan gibt VII die Methoxy-Verbindung VIII, mit Benzoldiazoniumchlorid eine Benzolazo-Verbindung, die sich ebenfalls methylieren läßt. Versetzt man Xanthogenamid mit einem Überschuß an Malonylchlorid, so entsteht die Pyrono-Verbindung IX (25% d. Th.).



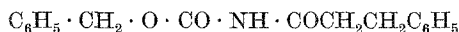
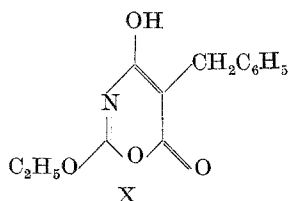
Die Kondensation von Xanthogenamid mit Benzylmalonylchlorid führt zum 2-Äthoxy-4-hydroxy-5-benzyl-[1,3-thiazinon-(6)] (VI, 62%

⁴ *H. Biemann*, Dissertation, Univ. Graz, Juni 1961.

d. Th.), das weder durch Behandeln mit PCl_3 noch mit methanolischer Salzsäure zu V verseifbar ist. Diese Beobachtung führt zum Schluß, daß bei der Synthese von V die Verseifung schon vor der Cyclisierung des vermutlich als Primärprodukt entstehenden Iminoäthers, der einer Hydrolyse wohl leicht unterliegt, erfolgt. Die Reaktion mit Malonsäurechloriden verläuft hingegen so rasch und bei relativ niedrigen Temperaturen, daß eine Hydrolyse unterbleibt.

Komplizierter verhält sich das Urethan, welches in dieser Hinsicht schon wiederholt Gegenstand von Untersuchungen war. So haben *M. Conrad* und *A. Schulze*⁵ Urethan mit Malonsäure in Acetanhydrid, bzw. *S. Basterfield*, *E. Woods* und *M. Whelen*⁶ mit Malonylchlorid umgesetzt und lediglich Malonyl-diurethan erhalten. Diese Synthese gelingt auch mit POCl_3 ⁷ bei 80° oder, wie wir feststellen konnten, in Gegenwart von PCl_3 .

Wird Urethan mit Benzylmalonsäure in Acetanhydrid ca. 20 Min. auf 100° erhitzt, so läßt sich das in Lauge lösliche 2-Äthoxy-4-hydroxy-5-benzyl-[1,3-oxazinon-(6)] (X) isolieren.



XI

Eine analoge Kondensation in Gegenwart von PCl_3 führt zum Benzylmalonylurethan bzw. nach längerer Reaktionszeit zum Benzylmalonyl-diurethan. Letzteres entsteht auch aus Urethan und Benzylmalonylchlorid.

Benzylurethan reagiert mit Benzylmalonsäure in Acetanhydrid zum N-(Phenylpropionyl)-carbamidsäurebenzylester (XI), mit Malonsäure dagegen zum Malonyl-di(benzylurethan).

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy A. G., Basel, durchgeführt, für die wir bestens danken.

Experimenteller Teil

1. 2,4-Dihydroxy-5-acetyl-[1,3-thiazinon-(6)] (IV)

Man erhitzt 1,05 g Xanthogenamid mit 2,2 g Malonsäure und 3 ml PCl_3 2 Stdn. auf 70° und zersetzt das Kondensationsprodukt nach Abdestillieren

⁵ *M. Conrad* und *A. Schulze*, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 742 (1909).

⁶ *S. Basterfield*, *E. Woods* und *M. Whelen*, J. Amer. chem. Soc. **49**, 2945 (1927).

⁷ *J. Backes*, *R. West* und *M. Whitely*, J. chem. Soc. [London] **119**, 371 (1921).

des PCl_3 im Vak. mit H_2O . Die Verbindung IV fällt dabei kristallin an. Aus H_2O gelbliche Plättchen vom Schmp. 184° ; Ausb. 0,7 g (38% d.Th.).

$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_4\text{S}$. Ber. C 38,48, H 2,69, N 7,48, S 17,14.
Gef. C 38,31, H 2,55, N 7,91, S 17,10.

2. *2,4-Dihydroxy-5-benzyl-[1,3-thiazinon-(6)] (V)*

Aus 1,05 g Xanthogenamid, 1,94 g Benzylmalonsäure und 3 ml PCl_3 erhält man nach 1 Stde. bei 85° 1,4 g (53% d.Th.) an V. Dieses ist aus NaOH-HCl umfällbar. Aus Dioxan oder Eisessig farblose Plättchen vom Schmp. 147° .

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$. Ber. C 56,17, H 3,85, N 5,95, S 13,63.
Gef. C 56,10, H 3,82, N 5,94, S 13,42.

Die Verbindung V kann unter analogen Bedingungen auch aus dem Thiocarbamidsäure-propylester erhalten werden.

3. *2-Äthoxy-4-hydroxy-[1,3-thiazinon-(6)] (VII)*

Man löst 1,05 g Xanthogenamid in 20 ml CH_2Cl_2 und versetzt mit 1,4 g Malonylchlorid, ebenfalls in CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst. Sofort tritt HCl -Entwicklung und Gelbfärbung auf. Nach Einengen der Lösung scheiden sich schwach gelbgefärbte Nadeln aus, die man vorerst aus NaOH-HCl umfällt. Ausb. 1 g (58% d.Th.). Aus Dioxan oder Benzol farblose Kristalle vom Schmp. 129° .

$\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$. Ber. C 41,60, H 4,07, N 8,08, S 18,51.
Gef. C 41,19, H 4,22, N 8,17, S 17,94.

4. *2-Äthoxy-4-methoxy-[1,3-thiazinon-(6)] (VIII)*

Eine Suspension von 0,6 g VII in 50 ml Dioxan versetzt man mit einer äther. CH_2N_2 -Lösung und läßt sie 2 Stdn. stehen. Nach Entfernung der Lösungsmittel verbleibt ein kristalliner Rückstand, den man mit verd. Lauge behandelt. Aus Äthanol farblose Balken vom Schmp. 83° . Ausb. 0,2 g (30% d.Th.).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$. Ber. C 44,91, H 4,84, N 7,68.
Gef. C 44,63, H 4,88, N 7,33.

5. *2-Äthoxy-4-hydroxy-5-phenylazo-[1,3-thiazinon-(6)]*

Eine Lösung von 1,75 g VII in 40 ml 10proz. Na_2CO_3 -Lösung wird bei 0° mit Benzoldiazoniumchlorid gekuppelt. Nach Ansäuern mit verd. HCl fallen 1,85 g Farbstoff (71% d.Th.) an. Aus Dioxan goldgelbe Prismen vom Schmp. 162° .

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 51,97, H 4,00, N 15,17, S 11,57.
Gef. C 52,31, H 4,15, N 15,06, S 11,74.

Das in Dioxan mittels CH_2N_2 darstellbare *2-Äthoxy-4-methoxy-5-phenylazo-[1,3-thiazinon-(6)]* (VIII) bildet orangerote Kristalle vom Schmp. 169° .

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 53,59, H 4,50, N 14,44, S 11,02.
Gef. C 53,79, H 4,54, N 14,44, S 11,20.

6. *Pyrono-thiazinon (IX)*

Man löst 1,05 g Xanthogenamid in 20 ml CH_2Cl_2 und fügt 2,8 g Malonylchlorid zu. Nach Einengen der Lösung schüttelt man mit H_2O , erwärmt kurz auf 80° und isoliert den kristallinen Rückstand. Aus Dioxan hellbraune Nadeln vom Schmp. 120° .

$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_5\text{S}$. Ber. C 44,80, H 2,92, N 5,81, S 13,30.
Gef. C 45,01, H 3,21, N 5,66, S 13,58.

7. *2-Äthoxy-4-hydroxy-5-benzyl-[1,3-thiazinon-(6)] (VI)*

Aus 1,05 g Xanthogenamid in 20 ml CH_2Cl_2 und 2,3 g Benzylmalonylchlorid erhält man ein zähes, von Kristallen durchsetztes Rohprodukt, das mit kaltem Toluol behandelt wird. Aus Toluol farblose Nadeln vom Schmp. 165° . Ausb. 1,63 g (62% d. Th.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$. Ber. C 59,30, H 4,97, N 5,32, S 12,18.
Gef. C 59,55, H 5,10, N 5,26, S 12,33.

8. *2-Äthoxy-4-hydroxy-5-benzyl-[1,3-oxazinon-(6)] (X)*

Man erhitzt 0,9 g Urethan mit 1,94 g Benzylmalonsäure in 6 ml Acetanhydrid durch 20 Min. auf 100° und zersetzt dann mit 50 ml H_2O . Mit der Zeit fallen farblose Kristalle an, die mit wenig Äther gewaschen werden. Aus Benzol oder Toluol Kristalle vom Schmp. $130\text{--}133^\circ$. Ausb. 0,5 g (20% d. Th.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Ber. C 63,20, H 5,30, N 5,66.
Gef. C 62,93, 63,43, H 5,33, 5,31, N 5,74, 5,69.

9. *Benzylmalonyl-urethan*

Aus 1,94 g Benzylmalonsäure, 0,9 g Urethan und 2 ml PCl_3 entsteht nach 30 Min. bei 70° ein Rohprodukt, das mit H_2O zersetzt wird. Aus Benzol Kristalle vom Schmp. 105° . Sie lösen, sich in NaHCO_3 -Lösung unter CO_2 -Entwicklung. Ausb. 1,2 g (55% d. Th.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Ber. C 58,88, H 5,70, N 5,28.
Gef. C 59,20, H 5,72, N 5,26.

10. *Benzylmalonyl-diurethan*

a) Reaktionsansatz wie unter Versuch 9 beschrieben, Reaktionszeit jedoch 2 Stdn. bei 75° . Man läßt den Ansatz dann 24 Stdn. stehen und zersetzt mit H_2O . Ausb. 1,7 g (50% d. Th.).

b) Man löst 1,8 g Urethan in 20 ml CH_2Cl_2 und fügt 2,3 g Benzylmalonylchlorid zu. Nach Einengen der Lösung verbleibt ein Öl, das nach 12 Stdn. kristallin erstarrt. Ausb. 2,4 g (71% d. Th.). Aus Toluol farblose Kristalle vom Schmp. 146° .

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$. Ber. C 57,13, H 5,99, N 8,33.
Gef. C 57,32, H 6,02, N 7,76.

11. *N-(Phenylpropionyl)-carbamidsäure-benzylester (XI)*

1,5 g Carbamidsäure-benzylester und 1,94 g Benzylmalonsäure werden in 12 ml Acetanhydrid durch 1 Stde. auf 100° erhitzt. Die noch heiße Lösung

gießt man in 100 ml H_2O und läßt 24 Stdn. stehen. Aus Eisessig farblose Plättchen vom Schmp. 98° . Ausb. 1,5 g (53% d. Th.).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Ber. C 72,06, H 6,05, N 4,94.
Gef. C 72,26, H 5,88, N 4,94.

12. *Malonyl-di (benzylurethan)*

Man erhitzt 3 g Benzylurethan und 1,1 g Malonsäure in 12 ml Acetanhydrid durch 10 Min. auf 100° . Die noch heiße Lösung wird in H_2O gegossen und dann 12 Stdn. sich selbst überlassen. Aus Eisessig farblose Nadelbüschel vom Schmp. 165° . Ausb. 1,7 g (46% d. Th.).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$. Ber. C 61,62, H 4,90, N 7,56.
Gef. C 61,72, H 4,82, N 7,55.