

Synthesen von Heterocyclen, 42. Mitt.: Über Reaktionen mit Kohlensuboxyd

Von

E. Ziegler* und R. Wolf

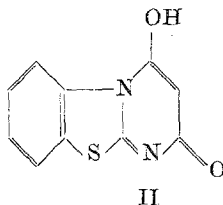
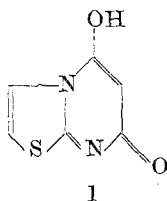
Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 11. Oktober 1962)

Kohlensuboxyd reagiert mit Stoffen, die in 1,3-Stellung aktivierte H-Atome tragen, zu cyclischen Produkten¹. Dieses „Prinzip der cyclisierenden Addition unter Wanderung von Protonen“ wird auf folgende Verbindungen übertragen: 2-Amino-pyridin, 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol, 2-Amino-1,3,4-oxadiazol, 2-Amino-benzoxazol, 2-Mercapto-benzimidazol u. ä. m.

Nach bisherigen Versuchen¹ vermag Kohlensuboxyd (C_3O_2) mit 1,3-wasserstoffaktiven Verbindungen wie: 4-Hydroxycumarin, Cyclohexanon (als Enol), 2-Amino-pyrimidin, 2-Aminothiazol und einer Reihe von Thioamiden zu cyclischen Produkten zu reagieren.

Im Jahre 1961 ist eine Publikation von L. B. Daškevic² erschienen, die die Umsetzung von 2-Amino-thiazol und einigen Derivaten zum Gegenstand hat. Der Autor ordnet dem Endprodukt dieser Reaktion die Struktur I zu, eine Formulierung, die unabhängig davon auch von E. Ziegler³ vorgeschlagen worden ist.



* Herrn Prof. Dr. B. Eistert zum 60. Geburtstag gewidmet.

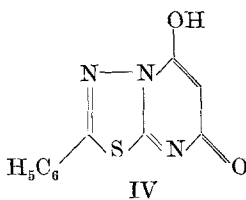
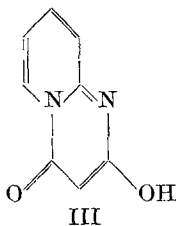
¹ E. Ziegler und H. Biemann, Mh. Chem. **93**, 34 (1962).

² L. B. Daškevic, J. obschtsch. Chim. **31**, 3723 (1961).

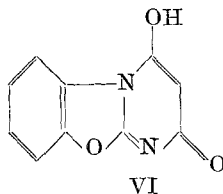
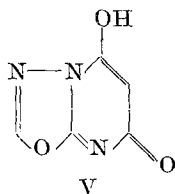
³ Vorgetragen in Wien am 12. Okt. 1961; s. a. Österr. Chemiker-Ztg. **62**, 325 (1961).

In der genannten Schrift wird ferner das Umsetzungsprodukt II aus 2-Amino-benzthiazol und C_3O_2 beschrieben. Diese Verbindung II haben wir in der Zwischenzeit ebenfalls synthetisiert (83% d. Th.) und sehen uns daher veranlaßt, weitere Ergebnisse dieser Art bekanntzugeben.

Wie *E. A. Pauw*⁴ berichtet, reagiert 2-Aminopyridin mit C_3O_2 bei 20° zu einer undefinierten Verbindung, die er wegen ihrer Unbeständigkeit als eine Keteniumbase auffaßte. Läßt man dagegen die Komponenten bei -70° aufeinander einwirken, so entsteht ein laugenlöslicher und daneben ein in Lauge unlöslicher Körper. Ersterer stellt das schon lange bekannte 4*H*-Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2,4-dion⁵ III dar, während letzterer das Malonsäure-bis-(pyridinamid-[2]) ist. Ähnlich verhält sich das 5-Phenyl-2-amino-1,3,4-thiadiazol, das in glatter Reaktion IV (90% d. Th.) gibt.



Nicht so freudig reagiert das unsubstituierte Sauerstoff-Analogon, das 2-Amino-1,3,4-oxdiazol, mit C_3O_2 zu V (65% d. Th.). 2-Amino-benzoxazol setzt sich mit C_3O_2 in Tetrahydrofuran zu VI (89% d. Th.) um. Das 3-Benzyl-derivat von VI ist schon früher von *E. Ziegler* und *E. Nölken*⁶ auf einem anderen Wege erhalten worden. Auch das Skelett⁷ der aus 1,2,3,4-Tetrahydrochinoxalin und C_3O_2 herstellbaren Verbindung VII (30% d. Th.) ist bekannt. Indazol reagiert lediglich zum Malonsäure-bis-(indazolamid) (70% d. Th.).



Einen neuen Typ stellt das Cyclisierungsprodukt VIII (100% d. Th.) aus 2-Mercapto-benzimidazol und C_3O_2 dar. Diese Verbindung ist thermolabil und läßt sich daher nicht in reinem Zustande isolieren. Erhitzt man

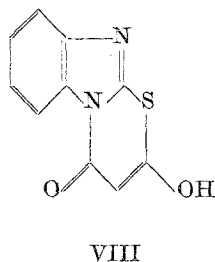
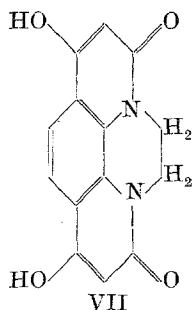
⁴ *E. A. Pauw*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **55**, 216 (1936).

⁵ *A. E. Tschitschibabin*, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1168 (1924).

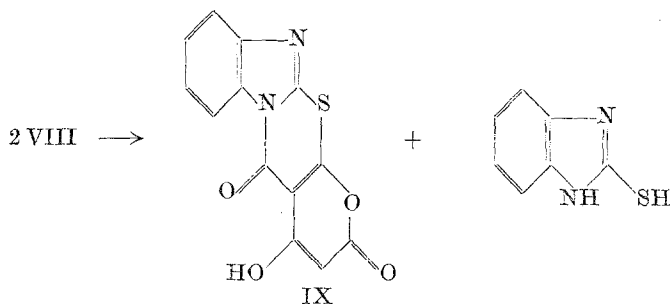
⁶ *E. Ziegler* und *E. Nölken*, Mh. Chem. **92**, 1184 (1961).

⁷ *E. Ziegler*, *H. Junek*, *E. Nölken*, *K. Gelfert* und *R. Salvador*, Mh. Chem. **92**, 814 (1961).

sie wenige Minuten in der 5fachen Menge Pyridin, so erfolgt eine interessante Disproportionierung zu 2-Mercapto-benzimidazol und IX. Es

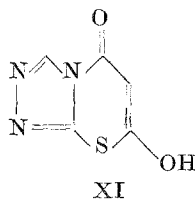
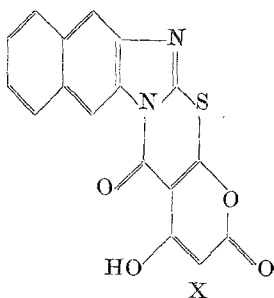


wird dabei C_3O_2 von einem Molekül auf das andere übertragen, eine Erscheinung, die man als „cyclisierende Disproportionierung“ bezeichnen könnte.



2-Mercapto-naphthimidazol verhält sich völlig analog. Das cyclische Primäraddukt mit C_3O_2 (1:1) erfährt ebenfalls in Pyridin eine Disproportionierung zum Ausgangsstoff und zu X. Genau so oder vielleicht noch labiler ist das Cyclisierungsprodukt XI (100% d. Th.) aus 1,2,4-Triazol-3(5)-thiol und C_3O_2 , welches schon beim Reinigen in seine Ausgangsmaterialien zerfällt.

Versuche, die Chemie des Kohlensuboxyds auszubauen, werden weitergeführt.



Der Firma *I. R. Geigy AG* (Basel) danken wir für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit, und der Firma *Buchbauer & Co.*, Alpenländische Sauerstoffwerke, Graz-Liebenau, für die Überlassung flüssiger Luft.

Experimenteller Teil

1. 2-Oxo-4-hydroxy-2H-pyrimido[3,2-a]benzthiazol II²

1 g 2-Amino-benzthiazol wird in 5 ml Tetrahydrofuran (THF) und 20 ml Äther gelöst, das Gemisch auf -60° gekühlt und C_3O_2 zugefügt. Nach 2 Stdn. ist die Reaktion beendet. Aus Eisessig farblose Rhomben vom Schmp. 280 bis 285° u. Zers. Ausb. 1,2 g (83% d. Th.).

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Ber. N 12,81. Gef. N 12,61.

2. 4H-Pyrido[1,2-a]pyrimidin-2,4-dion⁵ III

Man versetzt eine Lösung von 1 g 2-Amino-pyridin in 25 ml Äther bei -70° mit C_3O_2 . Das spontan sich bildende Reaktionsgemisch (1,15 g) wird sofort isoliert, in Dioxan gelöst und durch eine Säule von neutralem Al_2O_3 (Woelm) geschickt. Im oberen Teil der Säule bildet sich eine gelbe Zone aus, die mit heißem Äthanol eluiert wird (etwa 40% des Gemisches). Diese Verbindung ist in verd. Lauge löslich und stellt III dar. Schmp. $285-290^{\circ}$.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. N 17,29. Gef. N 17,13.

Der durch die Säule gelaufene, in Dioxan gelöste Anteil enthält das laugenunlösliche Malonsäure-bis-(pyridinamid-[2])⁸ vom Schmp. 235° .

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Ber. N 21,86. Gef. N 21,63.

3. Verbindung IV

0,5 g 5-Phenyl-2-amino-1,3,4-thiadiazol werden in 30 ml THF gelöst auf etwa -60° gekühlt und C_3O_2 in Äther zugegeben. Beim allmählichen Erwärmen auf 20° scheidet sich ein gelbes Produkt ab, das isoliert und mehrmals mit Äther gewaschen wird. Aus Eisessig farblose Kristalle vom Schmp. $247-250^{\circ}$. Ausb. 90% d. Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$. Ber. N 17,14. Gef. N 17,08.

4. 7-Oxo-5-hydroxy-7H-1,3,4-oxadiazolo[3,2-a]pyrimidin

Man löst 1 g 2-Amino-1,3,4-oxdiazol in der Wärme in 50 ml THF und setzt nach Kühlung auf ca. -60° C_3O_2 zu. Bei 20° scheidet sich V (0,6 g) in Form gelber Kristalle ab. Durch Einengen des Filtrates können nochmals 0,6 g erhalten werden. Aus Methanol große Prismen vom Schmp. $212-214^{\circ}$ u. Zers. Ausb. 1,2 g (66,7% d. Th.).

$\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_3$. Ber. N 27,45. Gef. N 27,11.

5. 2-Oxo-4-hydroxy-2H-pyrimido[2,1-b]benzoxazol VI

1 g 2-Amino-benzoxazol wird analog dem Versuch 1. mit C_3O_2 umgesetzt. Ausb. 1,3 g (89% d. Th.). Aus Äthanol Plättchen vom Schmp. 265° .

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. N 13,83. Gef. N 13,67.

⁸ G. R. Lappin, Q. R. Petersen und C. A. Wheeler, J. Org. Chem. **15**, 377 (1950).

6. *Dienol-1,10: 1,4-bis-(malonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin VII*

Eine Lösung von 1 g 1,2,3,4-Tetrahydrochinoxalin in 5 ml THF und 40 ml Äther wird auf -60° gekühlt und dann C_3O_2 in geringem Überschuß zugefügt. Nach 2 Stdn. saugt man das Reaktionsgemisch ab und wäscht mit Äther. Ausb. 1,25 g. Der in Lauge lösliche Anteil wird mit Soda ausgezogen und der Soda-Auszug mit verd. HCl neutralisiert. Aus Chlorbenzol gelbe Balken vom Schmp. $273-275^{\circ}$. Ausb. ca. 33% d. Th.

$C_{14}H_{10}N_2O_4$. Ber. N 10,35. Gef. N 10,39.

7. *Malonsäure-bis-(indazolamid)*

1 g Indazol wird in 40 ml Äther gelöst, diese Lösung auf -60° gekühlt und dazu C_3O_2 gegeben. Nach 4 Stdn. saugt man ab und wäscht die Kristalle mit Äther aus. Aus Äthanol Spieße vom Schmp. 192° . Ausb. 70% d. Th.

$C_{17}H_{12}N_4O_2$. Ber. N 18,42. Gef. N 18,30.

8. *Verbindung VIII*

Man löst 1 g 2-Mercapto-benzimidazol in einem Gemisch von 20 ml THF und 10 ml Äther, kühlt auf -70° ab und fügt C_3O_2 zu. Nach Ansteigen der Temp. auf 20° saugt man nach 2 Stdn. die Kristalle ab. Ausb. 100% d. Th. Die Substanz löst sich in verd. NaOH u. Zers. und wird nach Waschen mit Äther direkt der Analyse zugeführt.

$C_{10}H_6N_2SO_2$. Ber. N 12,81. Gef. N 11,82.

9. *Verbindung IX*

Erhitzt man das Zwischenprodukt VIII wenige Min. in der fünffachen Menge Pyridin, dann fällt IX in gelben Nadeln vom Schmp. 350° an.

$C_{13}H_6N_2SO_4$. Ber. C 54,56, H 2,11. Gef. C 54,32, H 2,36.

10. *Verbindung X*

Bei der Umsetzung von 2-Mercapto-naphthimidazol mit C_3O_2 entsteht vorerst ein labiles Zwischenprodukt (1:1), das beim Erhitzen in Pyridin einerseits wieder 2-Mercapto-naphthimidazol, andererseits X gibt. Die Reinigung erfolgt am besten aus Nitrobenzol. Schmp. $270-275^{\circ}$ u. Zers. Diese Disproportionierung erfolgt nahezu quantitativ.

$C_{17}H_8N_2O_4S$. Ber. C 60,71, H 2,39, N 8,31.

Gef. C 61,12, H 2,53, N 8,20.

11. *Verbindung XI*

1 g 1,2,4-Triazol-3(5)-thiol wird in 20 ml THF gelöst und mit 10 ml Äther versetzt. Diese Lösung wird auf ca. -60° gekühlt und dann mit einem Überschuß an C_3O_2 versetzt. Nach dem Erwärmen auf 20° scheiden sich gelbliche Kristalle ab, die mehrmals mit kaltem Äther behandelt werden. Ausb. quantitativ. Jeder Versuch einer weiteren Reinigung führt zur Zersetzung von XI unter Rückbildung der Ausgangsstoffe.

$C_5H_3N_3SO_2$. Ber. N 24,84. Gef. N 23,52.

Bei den beschriebenen Versuchen ist immer ein geringfügiger Überschuß an C_3O_2 (1,2 bis 1,3 Mol) eingesetzt worden.