

WALTER RIED und JOACHIM SCHÖNHERR¹⁾

Äthinierungsreaktionen, XIII²⁾

Die Äthinierung von Xanthon, Thioxanthon und Thioxanthon-S-dioxyd

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 4. Februar 1960)

Acetylen und monosubstituierte Alkine werden an die Carbonylgruppe von Xanthon, Thioxanthon und Thioxanthon-S-dioxyd angelagert. Die analoge Reaktion von Alkinolen mit Xanthon führt zu den entsprechenden Alkindiolen. Weiterhin wird die Umsetzung des Lithiumsalzes von 3-Dimethylamino-propin-(1) mit Xanthon und Thioxanthon zu phenothiazinanalogen Verbindungen beschrieben.

Auf Grund einer formalen Analogie zwischen γ -Pyrone und *p*-Benzochinon, das sich nach W. RIED und H. J. SCHMIDT³⁾ gut äthinieren läßt, sollte auch γ -Pyrone dieser Reaktion zugänglich sein. Trotz vieler Bemühungen gelang es uns jedoch bisher nicht, bei γ -Pyrone, 1-Thio- γ -pyrone sowie Chromon, Thiochromon und Flavon, die bevorzugt als vinyloge Säurelactone aufzufassen sind, Acetylenanlagerungsprodukte unter den beschriebenen Äthinierungsbedingungen zu isolieren.

Im Xanthon, Thioxanthon und Thioxanthon-S-dioxyd stellen die anellierte Benzolkerne in sich geschlossene Resonanzsysteme dar, so daß die vinyloge Lactonstruktur in den Hintergrund tritt. In ihrem molekularen Aufbau sind diese Verbindungen mit Anthrachinon zu vergleichen, das von DUFRAISSE und Mitarbb.⁴⁾ mit Phenylacetylen nach GRIGNARD umgesetzt wurde. Die Äthinierung von Anthrachinon in flüssigem Ammoniak mit Alkalimetall und Alkinen wurde von W. RIED und A. URSCHEL⁵⁾ erfolgreich durchgeführt.

Die Umsetzung der Lithiumderivate von Alkinen, Alkinolen und von 3-Dimethylamino-propin-(1) mit Xanthon⁶⁾, Thioxanthon⁶⁾ und Thioxanthon-S-dioxyd verläuft nach umseitigem allgemeinen Formelschema.

Die dargestellten Anlagerungsprodukte sind in den Tab. 1–4 aufgeführt.

Hydriert man 9-Äthinyl-xanthydrolyd (I) mit Raney-Nickel als Katalysator, so erhält man 9-Äthyl-xanthydrolyd (XV), das mit dem von J. B. CONANT und Mitarbb.⁷⁾ aus Äthylmagnesiumbromid und Xanthon hergestellten Präparat identisch ist.

I bildet mit ammoniakalischer Silbernitratlösung ein weißes, lichtempfindliches Silbersalz.

1) J. SCHÖNHERR, Teil der Dissertat., Univ. Frankfurt a. M. 1959.

2) XII. Mitteil.: W. RIED und H. LUKAS, Chem. Ber. 93, 589 [1960].

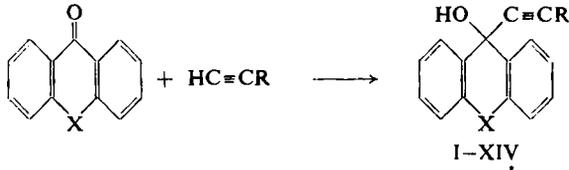
3) W. RIED und H. J. SCHMIDT, Chem. Ber. 90, 2553 [1957].

4) C. DUFRAISSE, J. MATHIEU und G. RIO, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 227, 937 [1948].

5) Chem. Ber. 91, 2459 [1958].

6) W. RIED und J. SCHÖNHERR, Angew. Chem. 70, 271 [1958].

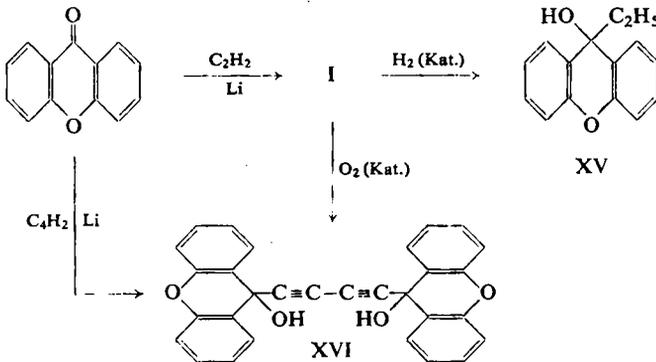
7) J. B. CONANT, L. F. SMALL und A. W. SLOAN, J. Amer. chem. Soc. 48, 1748 [1926].



X	R					
H	C ₆ H ₅	-CH:CH ₂	-C(CH ₃):CH ₂	-CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ OC ₆ H ₅	
I	II	III	IV	V	VI	
O		-CH ₂ OH		-CH ₂ N(CH ₃) ₂		
		VII	VIII	XIII		
S	IX	X		XIV		
SO ₂	XI	XII				

Auch das IR-Spektrum von I zeigt die für die $\text{C}\equiv\text{CH}$ -Gruppe charakteristische Valenzschwingung bei 2110/cm. Diese Bande ist bei XV nicht mehr nachweisbar, dafür treten jetzt jedoch die CH-Banden der Äthylgruppe bei 2970, 2940 und 2870/cm auf.

Die Oxydation von I nach W. FRANKE und H. MEISTER⁸⁾ in Pyridin mit molekularem Sauerstoff und Kupfer(I)-chlorid als Katalysator führt zum Bis-[9-hydroxy-xanthy]-diacetylen (XVI) (s. Tab. 6). Bei der Umsetzung von Xanthon in flüssigem



Ammoniak mit Lithium und nascerendem Diacetylen erhält man ebenfalls XVI (s. Tab. 6), womit dessen Struktur eindeutig festgelegt ist. Über den Oxydationsmechanismus haben A. L. KLEBANSKII und Mitarbb.⁹⁾, Y. S. ZAL'KIND und B. M. FUNDYLER¹⁰⁾ sowie W. REPPE und Mitarbb.¹¹⁾ berichtet.

⁸⁾ Amer. Pat. 2796442 [1957]; C. A. 51, 17984 b [1957].

⁹⁾ A. L. KLEBANSKII, I. V. GRACHEV und O. M. KUZNETSOVA, J. Gen. Chem. (U.S.S.R.) 27, 2977 [1957]; C. A. 52, 8034 e [1958].

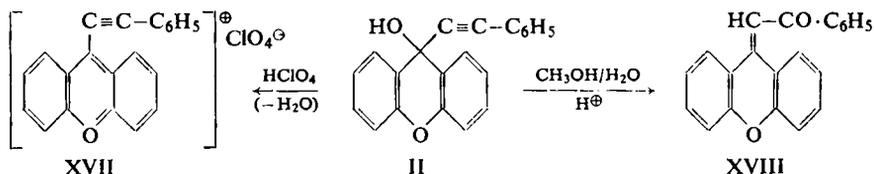
¹⁰⁾ J. Gen. Chem. (U.S.S.R.) 9, 1725 [1939]; C. A. 34, 3719 [1940].

¹¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 596, 51 [1955].

Bei der Äthinierung von Xanthon in flüssigem Ammoniak mit Lithiumphenylacetylid erhält man 9-Phenyläthynyl-xanthydrolyd (II) in ca. 55-proz. Ausbeute. Arbeitet man in siedendem Äther mit Lithiumamid, so erhält man II fast analysenrein in 83-proz. Ausbeute.

II bildet in ätherischer Lösung nach Zugabe von 60-proz. Perchlorsäure in Acetanhydrid das karminrote 9-Phenyläthynyl-xanthylium-perchlorat (XVII), das sich bei 117° explosionsartig zersetzt.

Erhitzt man II in methanolischer Lösung mit Spuren von Salzsäure, so bildet sich im Sinne einer „MEYER-SCHUSTER“-Umlagerung¹²⁾ das Xanthylden-(9)-acetophenon (XVIII). Dieses bildet mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin das entsprechende Hydrazone (s. Tab. 5).

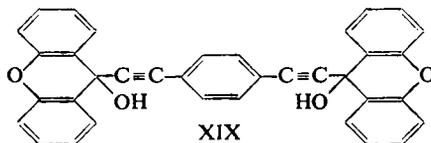


Im IR-Spektrum von XVIII ist die Carbonylbande bei 1650/cm wieder in Erscheinung getreten. Die $C\equiv CR$ -Bande, die im Spektrum von II bei 2220/cm nachweisbar ist, fehlt hier.

Bei den Produkten III–VI tritt die $C\equiv CR$ -Bande infolge ihrer zu schwachen Intensität nicht in Erscheinung. Nach J. H. WOTIZ und F. A. MILLER¹³⁾ darf man aus der Abwesenheit der $C\equiv CR$ -Bande im IR-Spektrum nicht auf das Fehlen der $C\equiv C$ -Dreifachbindung im Molekül schließen.

Die Anlagerung von *Alkinolen* an Xanthon (Tab. 2), die zu unsymmetrischen Alkinoliolen führt, bedarf wegen des aktiven Hydroxylwasserstoffs zweier Äquivalente an Lithiumamid. Bei der Umsetzung von 1-Äthynyl-cyclohexanol-(1) mit Xanthon zu VIII wird zweckmäßig zunächst in flüssigem Ammoniak metalliert, dann in siedendem Äther addiert.

Die Äthinierung von Xanthon mit 1,4-Diäthynyl-benzol¹⁴⁾ führt zum *symm.* 1,4-Bis-[(9-hydroxy-xanthyloxy)-äthynyl]-benzol (XIX), das in den üblichen Lösungsmitteln verhältnismäßig schwer löslich ist (Tab. 6). Es ist in struktureller Hinsicht mit Verbindung XVI (s. Tab. 6) zu vergleichen. Die Konjugation der Dreifachbindungen in XIX gewährleistet der Benzolkern.



Die Anlagerung von Lithiumacetylid in flüssigem Ammoniak führt bei *Thioxanthon* zu 9-Äthynyl-thioxanthydrolyd (IX). Phenylacetylen wurde sowohl in flüssigem

¹²⁾ K. H. MEYER und K. SCHUSTER, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 819 [1922].

¹³⁾ J. Amer. chem. Soc. 71, 3441 [1949].

¹⁴⁾ W. RIED, H. J. SCHMIDT und A. URSCHEL, Chem. Ber. 91, 2472 [1958].

Ammoniak als auch in siedendem Äther mit Lithiumamid zu 9-Phenyläthynyl-thioxanthydrol (X) angelagert (Tab. 3).

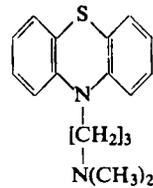
Die Silbersalzbildung von IX weist auf eine freie Äthynylgruppe hin. Im IR-Spektrum von X ist die $C \equiv CR$ -Valenzschwingung bei 2220/cm deutlich erkennbar.

Wie auf Grund theoretischer Überlegungen zu erwarten, läßt sich *Thioxanthon-S-dioxyd* gut äthinieren, da in ihm die zwei freien Elektronenpaare am Schwefelatom blockiert sind; Acetylen wie Phenylacetylen konnten zum 9-Äthynyl- (XI) und 9-Phenyläthynyl-thioxanthydrol-S-dioxyd (XII) angelagert werden (Tab. 4). XI gibt mit Silbernitratlösung in ammoniakalischem Milieu ein Silbersalz.

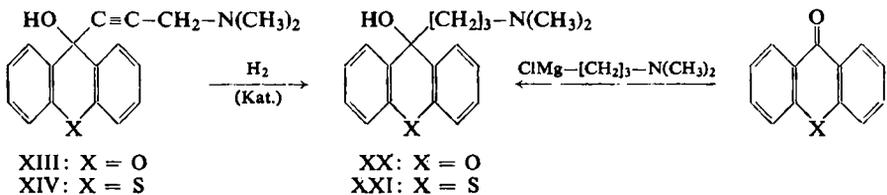
Das IR-Spektrum von XII zeigt eine deutlich ausgeprägte, scharfe $C \equiv CR$ -Valenzschwingung bei 2220/cm. Die Intensität dieser Bande ist weit stärker als bei den entsprechenden Derivaten von Xanthon und Thioxanthon (II und X).

Durch die Anlagerung von 3-Dimethylamino-propin-(1) an Xanthon und Thioxanthon, die sowohl in flüssigem Ammoniak wie in Dioxan oder auch in *N*-Methylpyrrolidon mittels Lithiumamids durchgeführt wurde, konnten Mannich-Basen mit freier Hydroxylgruppe und mit Dreifachbindung dargestellt werden. Die „Mannich-Reaktion“ ist auf I und IX wegen der freien Hydroxylgruppe nicht anwendbar. Man erhält 9-[3-Dimethylamino-propin-(1)-yl]-xanthydrol (XIII) und -thioxanthydrol (XIV). Letzteres ist mit dem Phenothiazin-Derivat „Verophen, Bayer“ strukturell vergleichbar. Die Ergebnisse der physiologischen und pharmakologischen Prüfung von XIII und XIV stehen noch aus (Tab. 1 und 3).

Durch Hydrieren von XIII und XIV mit Raney-Nickel erhält man 9-[3-Dimethylamino-propyl]-xanthydrol (XX) und -thioxanthydrol (XXI) (s. Tab. 5), die von der Firma HOFFMANN-LA ROCHE¹⁵⁾ durch Anlagerung von 3-Dimethylamino-propyl-magnesiumchlorid an Xanthon und Thioxanthon synthetisiert wurden. XX und XXI eignen sich nach Angaben des genannten Patents zur Potenzierung von Narkotica und besitzen ferner adrenolytische, sedative, antipyretische und Antihistaminwirkung.



Verophen (BAYER)



Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die Unterstützung unserer Arbeiten, den FARBWERKEN HOECHST AG, insbesondere Herrn Dr. P. HARTMANN, für die Anfertigung der IR-Spektren.

¹⁵⁾ HOFFMANN-La ROCHE AG, Belg. Pat. 558171 [1957].

Tab. 2. Anlagerung von Alkinolen an Xanthon

Verb.	Alkinol-Komponente	Reaktionsprodukt	Darst.-Meth.	Reakt.-Zeit Stdn.	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C	Extr.-Mittel	Umkrist. aus	Summenformel Mol.-Gew.	C Ber.	H Ber.	O Ber.
VII	Propargylalkohol	9-[Propin(1)-ol-(3)-yl]-xanthrydrol	b	12	73	191—192		Methanol	C ₁₆ H ₁₂ O ₃ (252.3)	76.1	4.8	4.6
VIII	1-Äthynylcyclohexanol-(1)	9-[(1-Hydroxy-cyclohexyl)-äthynyl]-xanthrydrol	1. Stufe b 2. Stufe ^c (Äther)	4	30	136—138	Äther	Ligroin	C ₂₁ H ₂₀ O ₃ (320.4)	78.6	6.4	15.0
										78.6	6.4	15.0

Tab. 3. Anlagerung von Alkinen an Thioxanthon

Verb.	Alkin-Komponente	Reaktionsprodukt	Darst.-Meth.	Reakt.-Zeit Stdn.	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C	Extr.-Mittel	Umkrist. aus	Summenformel Mol.-Gew.	C Ber.	H Ber.	S Ber.
IX	Acetylen	9-Äthynyl-thioxanthydrol	a	8	50	98—99	Äther	Petroläther	C ₁₅ H ₁₀ OS (238.3)	75.8	4.2	13.4
X	Phenylacetylen	9-Phenyläthynyl-thioxanthydrol	b	24	34	86—88	Äther	Petroläther	C ₂₁ H ₁₄ OS (314.4)	80.0	4.5	6.7
			c	24	40	87—88	Äther	Ligroin				
XIV	3-Dimethylamino-propin-(1)-yl-thioxanthydrol	9-[3-Dimethylamino-propin(1)-yl]-thioxanthydrol	d	1	45	189—191		Methanol	C ₁₈ H ₁₇ NOS (295.4)	73.2	5.8	4.7
										73.2	5.8	4.7
												4.4

Tab. 4. Anlagerung von Alkinen an Thioxanthon-S-dioxyd

Verb.	Alkin-Komponente	Reaktionsprodukt	Darst.-Meth.	Reakt.-Zeit Stdn.	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C	Extr.-Mittel	Umkrist. aus	Summenformel Mol.-Gew.	C Ber.	H Ber.	S Ber.
XI	Acetylen	9-Äthynyl-thioxanthydrol-S-dioxyd	a	24	62	250—252 (Zers.)		Aceton + Wasser	C ₁₅ H ₁₀ O ₃ S (270.3)	66.7	3.7	11.9
XII	Phenylacetylen	9-Phenyläthynyl-thioxanthydrol-S-dioxyd	b	24	40	206—207	Äther	Essigester + Ligroin	C ₂₁ H ₁₄ O ₃ S (346.4)	72.7	4.0	3.8

Tab. 5. Umwandlungsprodukte der in den Tab. 1—4 aufgeführten Anlagerungsverbindungen

Verb.	Reaktionsprodukt	Darst.-Methode	Schmp. °C	Summenformel Mol.-Gew.	C		H		Analyse		N		O	
					Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
XV	9-Äthyl-xanthrol, identisch mit authent. Präparat ⁷⁾	Hydrierung von I (Kat. Ra-Ni) in Methanol	96—97	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ (226.3)	79.8	79.6	6.3	6.3					14.1	14.0
XVII	9-Phenyläthyl- xanthylumperchlorat	gleiche Tle. von 60-proz. HClO ₄ u. Acetanhydrid zu äther. Lösg. von II geben	120 (explodiert)											
XVIII	Xanthyliden-(9)- acetophenon	methanol. Lösg. von II m. Spuren v. Salzsäure erwärmen	119—123 (Zers.)	C ₂₁ H ₁₄ O ₂ (298.3)	84.7	84.5	4.7	5.0						
	Xanthyliden-(9)-aceto- phenon-[2,4-dinitro- phenylhydrazon]	äthanol. Lösg. von XVIII m. 2,4-Dinitro-phenylhydrazin- Lösg. erwärmen	249—250 (Zers.)	C ₂₇ H ₁₈ N ₄ O ₅ (478.5)					11.7	11.4				
XX	9-[3-Dimethylamino- propyl]-xanthylol	Hydrierung von XIII (Kat.: Ra-Ni) in Methanol	107—109	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ (283.4)	76.4	76.9	7.5	7.4	5.0	5.0				
XXI	9-[3-Dimethylamino- propyl]-thioxanthylol	wie bei XX	146—148	C ₁₈ H ₂₁ NOS (295.4)	73.2	73.2	5.8	5.6	4.7	4.4				

Tab. 6. Anlagerung von Dialkinen an Xanthon

Verb.	Dialkin- Kom- ponente	Reaktionsprodukt	Darst.- Meth.	Reakt.- Zeit Stdn.	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C	Extr.- Mittel aus	Summen- formel Mol.-Gew.	C		Analyse		H		O	
									Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
XVI	Diacetylen (nasc.)	Bis-(9-hydroxy- xanthyl)-diacetylen	b	24	23	205—207 (Zers.)	Äther Benzol	C ₃₀ H ₁₈ O ₄ (442.4)	81.5	81.3	4.1	4.2	4.1	4.2		
						206—207 (Zers.)			81.5	81.4	4.1	4.3	4.1	4.3		
XIX	Diäthyl- benzol	1,4-Bis-[(9-hydroxy- xanthyl)-äthyl]-benzol	b	24	53	235	Chlor- benzol	C ₃₆ H ₂₂ O ₄ (518.5)	83.4	83.1	4.3	4.4	4.3	4.4	12.3	12.1

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Umsetzung von Xanthon, Thioxanthon und Thioxanthon-S-dioxyd mit Alkinen bzw. Alkinolen

a) *Umsetzung von Acetylen in flüssigem Ammoniak*: Man stellt aus 0.2 Grammatomen (1.4 g) Lithium eine Suspension von Lithiumacetylid in etwa 500 ccm flüssigem Ammoniak her und gibt 0.05 Mol der zu äthinierenden Derivate fein verrieben zu. Die Temperatur im Reaktionsgefäß soll -35 bis -40° betragen. Zur Reaktionsmischung gibt man noch 200 ccm absol. Diäthyläther. Nach einer Reaktionszeit von 6–24 Stdn. (s. jeweilige Tab.) versetzt man zur Neutralisation mit festem Ammoniumchlorid, und zwar mit der zehnfachen Gewichtsmenge des eingesetzten Lithiummetalls, läßt das Ammoniak verdampfen und extrahiert mit den entsprechenden Lösungsmitteln das Reaktionsprodukt aus dem Lithiumchloridrückstand.

b) *Umsetzung mit Alkinen bzw. Alkinolen in flüssigem Ammoniak*: Man stellt eine Lithiumamid-Suspension in flüssigem Ammoniak aus 0.1 Grammatom (0.7 g) Lithiummetall unter Zusatz von 200 mg fein pulverisiertem krist. Eisen(III)-nitrat her. Man läßt das Monocacetylderivat, in wenig Äther gelöst, zutropfen. Nach ca. 2 Stdn. gibt man die Monocarbonylverbindung hinzu und hält 8–24 Stdn. bei -35 bis -40° (s. jeweilige Tab.). Man neutralisiert und arbeitet, wie unter a) angegeben, auf.

Bei Verwendung von Alkinolen muß man die Lithiummetallmenge entsprechend verdoppeln.

c) *Umsetzung von Alkinen mittels Lithiumamids in inerten Lösungsmitteln, z. B. Äther, Dioxan*: Eine Suspension von 0.1 Mol festem Lithiumamid in 400 ccm inertem Lösungsmittel versetzt man mit einer Lösung von 0.1 Mol monosubstituiertem Alkin, gelöst im gleichen Lösungsmittel, und erwärmt ca. 2 Stdn. unter Rückfluß. Dann erst gibt man 0.05 Mol Monocarbonylverbindung zu und läßt die Reaktion, wie in den Tabellen angegeben ist, unter intensivem Rühren ablaufen. Zur Neutralisation wird eine Lösung von 0.1 Mol Ammoniumchlorid in 200 ccm Wasser zugefügt.

d) *Umsetzung von Xanthon bzw. Thioxanthon mit 3-Dimethylamino-propin-(1) in N-Methylpyrrolidon und festem Lithiumamid*: Zu einer Suspension von 0.05 Mol festem Lithiumamid in 40 ccm N-Methyl-pyrrolidon gibt man 0.05 Mol Alkin und zum Schluß erst 0.025 Mol Monocarbonylkomponente. Mit Xanthon arbeitet man bei Raumtemperatur, mit Thioxanthon bei erhöhter Temperatur, bis sich Ammoniak entwickelt. Nach ca. 1 Stde. zersetzt man die Reaktionslösung durch Eingießen in Eis und extrahiert das Reaktionsprodukt.