

HANS-DIETRICH STACHEL

Über Keten-Derivate, VI¹⁾

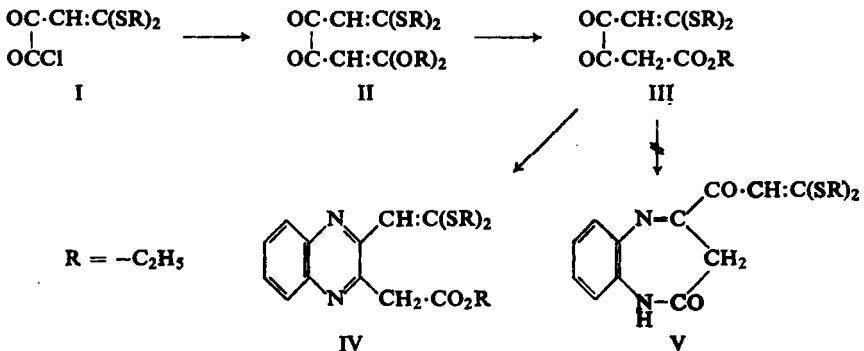
Oxalylketen-mercaptopal-acetal und seine Umsetzungen

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 19. März 1962)

Durch Hydrolyse und Aminolyse von Oxalylketen-mercaptopal-acetal (II) erhält man neue Keten-Derivate. Mit Benzamidin und *o*-Phenylendiamin entstehen Heterocyclen.

Das Säurechlorid I kann, wie früher beschrieben²⁾, leicht und in guter Reinheit aus Ketenmercaptopal und Oxalylchlorid hergestellt werden. Seine Umsetzung mit weiterem Ketenmercaptopal verläuft außerordentlich langsam¹⁾. Ketenacetal dagegen reagiert mit I sehr rasch und glatt unter Bildung von Oxalylketen-mercaptopal-acetal (II). Hydrolyse und Aminolyse von II verlaufen in Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen an Oxalylketen-acetal³⁾ und -mercaptopalen¹⁾ nur unter Beteiligung der wesentlich labileren Acylketen-acetal-Gruppierung, während die Acylketen-mercaptopal-Seite des Moleküls unbeeinflusst bleibt.



Bei der Hydrolyse des Mercaptopal-acetals II ist der β -Ketoester III zu erwarten. III läßt sich zwar nicht analysenrein gewinnen, seine Bildung ist jedoch durch Umsetzung mit *o*-Phenylendiamin nachweisbar. Das Umsetzungsprodukt entspricht in seiner analytischen Zusammensetzung dem Chinoxalin IV.

Die Bildung eines Chinoxalins überrascht zunächst, weil nach den bisherigen Erfahrungen Acylketen-mercaptopale keine Carbonylreaktionen geben. Man hätte daher erwarten können, daß sich III bei der Umsetzung mit *o*-Phenylendiamin wie ein β -Ketoester verhält. Der Reaktionsweise des Acetessigesters entsprechend⁴⁾ wäre die Bildung von cyclischen Säureamiden, nämlich eines Benzimidazolone-Derivates oder des iso-

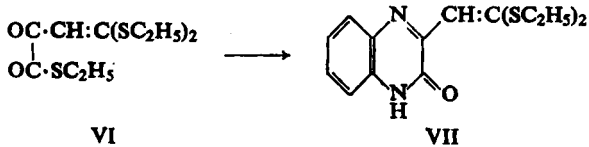
¹⁾ V. Mitteil.: H.-D. STACHEL, Chem. Ber. 95, 2166 [1962], voranstehend.

²⁾ H.-D. STACHEL, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 295/67, 224 [1962].

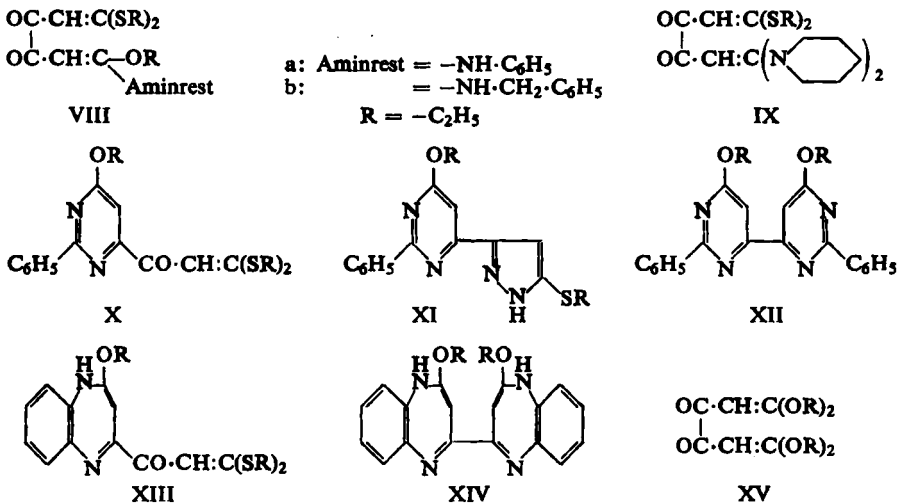
³⁾ H.-D. STACHEL, Chem. Ber. 93, 756, 1059 [1960].

⁴⁾ J. DAVOLL, J. chem. Soc. [London] 1960, 308; A. ROSSI, A. HUNGER, J. KEBRLE und K. HOFFMANN, Helv. chim. Acta 43, 1298 [1960].

meren Benzodiazepins V denkbar gewesen. IV unterscheidet sich von den beiden genannten möglichen Reaktionsprodukten deutlich durch die Elementaranalyse sowie eine Esterbande im IR-Spektrum bei 5.75μ ($1739/\text{cm}$). Inzwischen wurde ein weiterer Fall beobachtet, bei dem die Carbonylgruppe eines Acylketen-mercaptals an der Chinoxalinbildung teilnimmt. Bei der Umsetzung des Thioesters VI mit *o*-Phenylendiamin entsteht — in völliger Analogie zur Bildung von Methyl-chinoxalon aus Oxal-essigester und *o*-Phenylendiamin⁵⁾ — die Verbindung VII.



Die Aminolyse des Mercaptal-acetals II führt erwartungsgemäß zu Oxalylketen-*O,NH*-acetal-mercaptalen VIII, sehr stabilen, ausgezeichnet kristallisierenden Verbindungen. Bei der Umsetzung von II mit Piperidin erhält man, allerdings in sehr bescheidener Menge, das Mercaptal-aminal (IX) des Oxalylketens. Amine, die noch weitere reaktionsfähige Gruppen im Molekül enthalten, können sich mit II zu Heterocyclen umsetzen. Beispiele dafür sind die Reaktionen mit Benzamidin und *o*-Phenylendiamin.



Aus II und Benzamidin entsteht das Pyrimidin-Derivat X. Das Vorhandensein der Acylketen-mercaptal-Gruppierung kann man durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat nachweisen. Wie in anderen Fällen²⁾ entsteht dabei ein Alkylmercapto-pyrazol (XI). Im UV-Spektrum äußert sich der Übergang von X in XI im Verschwinden der langwelligeren Absorptionsmaxima des Acylketen-mercaptals bei $367-368$ und $303 \text{ m}\mu$; XI absorbiert bei $256-257 \text{ m}\mu$. Die Vorstellung vom Reaktionsverlauf zwischen II und Benzamidin läßt sich auch noch auf andere Weise überprüfen. Wenn Benzamidin

⁵⁾ P. B. RUSSELL, R. PURRMANN, W. SCHMITT und G. H. HITCHINGS, J. Amer. chem. Soc. 71, 3412 [1949]; Y. J. L'ITALIEN und C. K. BANKS, ebenda 73, 3246 [1951].

tatsächlich nur mit der Acylketen-acetal-Seite von II reagiert hat, dann muß sich Oxalylketen-acetal (XV) mit Benzamidin zum Bis-pyrimidin-Derivat XII umsetzen lassen. Die Reaktion ist leicht zu verwirklichen.

Aus II und *o*-Phenylendiamin entsteht das Benzodiazepin-Derivat XIII. Daß auch in diesem Fall die Umsetzung nur die Acylketen-acetal-Seite von II betroffen hat, läßt sich leicht wieder dadurch zeigen, daß man Oxalylketen-acetal (XV) mit *o*-Phenylendiamin umsetzt. Dabei wird, wie erwartet, die Verbindung XIV erhalten. Es entsteht also kein Chinoxalin, wie es der äußeren Ähnlichkeit mit der Umsetzung von III zu IV wegen denkbar gewesen wäre. Das ist auch verständlich, weil der Reaktionsverlauf in beiden Fällen völlig verschieden ist: Der erste Schritt bei der Einwirkung von *o*-Phenylendiamin auf Acylketen-acetale wie II besteht in der Bildung der *O,N*-Acetale (wie VIII). Damit entfällt die Möglichkeit zum Chinoxalin-Ringschluß. Der Angriff von Aminen auf β -Ketoester wie III beginnt dagegen bekanntlich an der Carbonylgruppe.

Es gelang bisher noch nicht, XIII zu V zu entalkylieren.

Die DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT förderte diese Arbeit durch Gewährung einer Sachbeihilfe.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

Oxalylketen-diäthylmercaptopal-diäthylacetal (II): Zur Suspension von 2.4 g (10 mMol) [*Bis-äthylmercaptopal-methylen*]-brenztraubensäurechlorid (I)²⁾ in etwa 10 ccm absol. Äther wird rasch eine Lösung von 3 ccm (2.5 g, 22 mMol) *Ketenacetal*⁶⁾ in absol. Äther zugetropft. Unter Erwärmung bis zum Sieden tritt meist kurzfristige Lösung ein, gefolgt von sofortiger Abscheidung des Reaktionsproduktes. Die erhaltenen gelben Kristalle (2.75 g = 85% d. Th.) können ohne Reinigung weiterverwendet werden. Schmp. 115–117° (aus wenig Acetanhydrid). An der Luft tritt langsame Hydrolyse zu III ein.

$C_{14}H_{22}O_4S_2$ (318.4) Ber. C 52.80 H 6.96 S 20.13 Gef. C 52.63 H 7.21 S 19.80

2-Carbäthoxymethyl-3-[\beta,\beta-bis-äthylmercaptopal-vinyl]-chinoxalin (IV): 0.5 g II, das durch 2tägiges Stehenlassen an der Luft zu III hydrolysiert ist, wird mit der Lösung von 0.5 g *o*-Phenylendiamin in 10 ccm Methanol aufgeköcht. Man erhält 350 mg gelbe Kristalle vom Schmp. 94–95°.

$C_{18}H_{22}N_2O_2S_2$ (362.5) Ber. C 59.64 H 6.12 N 7.73 S 17.69
Gef. C 60.00 H 6.06 N 7.96 S 17.88

3-[\beta,\beta-Bis-äthylmercaptopal-vinyl]-chinoxalon-(2) (VII): Je 1.0 g *Thiolester VI*²⁾ und *o*-Phenylendiamin werden in 10 ccm Methanol aufgeköcht. Aus der Lösung scheiden sich im Laufe von 24 Stdn. 650 mg eines gelben Pulvers ab. Nadeln (aus Methanol) vom Schmp. 200–203° (Zers.). Schwer löslich in Alkoholen, gut in Dioxan.

$C_{14}H_{16}N_2O_5S_2$ (292.4) Ber. C 57.50 H 5.52 N 9.58 S 21.93
Gef. C 57.73 H 5.52 N 9.99 S 21.48

Oxalylketen-diäthylmercaptopal-O-äthyl-N-phenyl-O,N-acetal (VIIIa): 3.2 g (10 mMol) frisches *Mercaptopal-acetal II* werden mit der Lösung von 1.35 g (15 mMol) *Anilin* in 10 ccm Methanol übergossen; es tritt alsbald Lösung ein. Im Verlauf von 15 Min. scheiden sich 3.3 g (90% d. Th.) gelbe Kristalle ab. Schmp. 130–131° (aus Äthanol oder wenig Dioxan).

$C_{18}H_{23}NO_3S_2$ (365.5) Ber. C 59.15 H 6.34 N 3.83 S 17.54
Gef. C 58.81 H 6.30 N 3.97 S 17.94

*) Schmpp. im Linström-Apparat.

6) S. M. McELVAIN und D. KUNDIGER, Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 506 [1955].

Oxalylketen-diäthylmercaptopal-O-äthyl-N-benzyl-O,N-acetal (VIIIb): Analog VIIIa aus II und Benzylamin. Gelbe Kristalle aus Dipropyläther oder aus Methanol unter Tiefkühlung. Schmp. 123—124°.

$C_{19}H_{25}NO_3S_2$ (379.5) Ber. N 3.69 S 16.87 Gef. N 3.95 S 16.51

Oxalylketen-diäthylmercaptopal-dipiperidinoaminal (IX): 1.6 g (5 mMol) frisches *Mercaptopal-acetal II* werden mit 1.7 g (20 mMol) *Piperidin* über Nacht verschlossen stehengelassen; danach wird das überschüss. Amin bei Raumtemperatur entfernt. Der teilkristalline Rückstand wird mit wenig Äther angerieben und abgesaugt. Das erhaltene Pulver (0.9 g) extrahiert man zunächst mit etwa 100 ccm kaltem Äther, dampft das Filtrat ein und kristallisiert den Rückstand aus Ligroin/Petroläther (2 : 1) oder aus Äther unter Tiefkühlung um. Grobe, tiefgelbe Kristalle, die nach vorherigem Sintern bei 120—123° schmelzen.

$C_{20}H_{32}N_2O_2S_2$ (396.6) Ber. C 60.57 H 8.13 N 7.06 S 16.17
Gef. C 60.69 H 8.20 N 7.29 S 15.86

2-Phenyl-4-äthoxy-6-[β,β-bis-äthylmercaptopal-acryloyl]-pyrimidin (X): 0.65 g (2 mMol) frisches *Mercaptopal-acetal II* werden in der Lösung von überschüss. *Benzamidin* in Äthanol durch kurzes Erwärmen gelöst. Man erhält beim Erkalten 0.55 g hellgelbe Kristalle. Schmp. 114—115° (aus Äthanol). Gut löslich in Dioxan.

$C_{19}H_{22}N_2O_2S_2$ (374.5) Ber. C 60.93 H 5.92 N 7.48 S 17.12
Gef. C 60.69 H 5.98 N 7.49 S 17.18

2-Phenyl-4-äthoxy-6-[5-äthylmercaptopal-pyrazolyl-(3)]-pyrimidin (XI): 0.4 g X werden in Äthanol mit 10 Tropfen *Hydrazinhydrat* 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach 1/2 stdg. Stehenlassen ist völlige Entfärbung eingetreten. Man verdampft zur Trockne, reibt mit Wasser an und erhält 250 mg farbloser Kristalle. Schmp. 128—129° (aus Äthanol).

$C_{17}H_{18}N_4OS$ (326.4) Ber. C 62.65 H 5.56 N 17.17 S 9.82
Gef. C 62.53 H 5.67 N 16.98 S 9.81

6,6'-Bis-[2-phenyl-4-äthoxy-pyrimidin] (XII): 1.4 g (5 mMol) *Oxalylketen-acetal (XV)*³⁾ werden mit der Lösung von 1.2 g (10 mMol) *Benzamidin* in wenig Methanol übergossen. Die Umsetzung verläuft heftig unter Temperaturerhöhung und Erstarren des Gemisches. Man verdünnt mit Methanol und erhitzt zur Vervollständigung noch 1 Min. Nach dem Erkalten isoliert man 1.0 g farbloser Kristalle. Schmp. 181—183° (aus Dioxan).

$C_{24}H_{22}N_4O_2$ (398.5) Ber. C 72.34 H 5.57 N 14.06 Gef. C 72.60 H 5.50 N 14.28

2-Äthoxy-4-[β,β-bis-äthylmercaptopal-acryloyl]-1H-1.5-benzodiazepin (XIII): 0.95 g (3 mMol) frisches II werden mit der warmen Lösung von 1.0 g *o-Phenylendiamin* in etwa 5 ccm Methanol übergossen. Nach der Lösung scheiden sich alsbald gelbe Kristalle ab. Ausb. 0.65 g. Schmp. 162—165° (Zers.) (aus reichlich Acetonitril).

$C_{18}H_{22}N_2O_2S_2$ (362.5) Ber. C 59.65 H 6.12 N 7.72 S 17.69
Gef. C 59.35 H 6.09 N 7.87 S 17.69

4,4'-Bis-[2-äthoxy-1H-1.5-benzodiazepin] (XIV): 1.4 g (5 mMol) *Oxalylketen-acetal (XV)*³⁾ werden mit der warmen Lösung von 1.65 g (15 mMol) *o-Phenylendiamin* in etwa 5 ccm Methanol übergossen und bis zur klaren, rötlichen Lösung erwärmt. Die Umsetzung verläuft meist unter deutlicher Temperaturerhöhung. Noch heiß beginnt die Abscheidung des gelben Kristallsats (1.0 g). Schmp. 166—167.5° (aus Acetonitril mit einigen Tropfen Dioxan).

$C_{22}H_{22}N_4O_2$ (374.4) Ber. C 70.56 H 5.92 N 14.96 Gef. C 70.30 H 6.11 N 14.59