

Reaktionen von Oximen und Nitronen der Chroman- und Thiochromanreihe unter Beckmann-Bedingungen

Bernd Eistert und Gerhard Holzer¹⁾*

Fachbereich 14, Organische Chemie der Universität des Saarlandes,
D-6600 Saarbrücken

Eingegangen am 4. Februar 1976

3-Hydroxyimino-4-chromanone und -thiochroman-4-one (**1**) reagieren mit Halogenwasserstoff zu den Aminen **2** und **3**. In Alkohol entstehen aus den Oximen **1** ($X = S$) in Gegenwart von Perchlorsäure 2-Alkoxy-3-amino-1-thiochromone **7**. Die Umsetzung von **1** in Acetanhydrid mit Spuren Schwefelsäure liefert tautomeriefähige 3-Acetylamino-4-hydroxy-1-thiocumarine **9** und Oxazole **10**. Das beim Alkylieren des Oxims **1** ($X = S$) statt des Nitrons **14** erhaltene Hydroxylamino-1-thiochromon **13** bildet mit Chlorwasserstoff das Alkylamin **16**, mit Alkohol/Perchlorsäure erhält man das Reductonderivat **17**. Mit Schwefelsäure in Acetanhydrid lagert **13** um zum Hydroxy-1-thiocumarin **18**; als Nebenprodukt wird Pyrrol **19** isoliert. – Der Mechanismus der Umlagerung wird diskutiert.

Reactions of Oximes and Nitrones in the Chromane and Thiochromane Series under Conditions of the Beckmann Rearrangement

3-Hydroxyimino-4-chromanones and -thiochroman-4-ones (**1**) react with hydrogen halides to form the amines **2** and **3**. In alcoholic medium the 2-alkoxy-3-amino-1-thiochromones **7** are obtained from the oximes in the presence of perchloric acid. **1** ($X = S$) reacts in acetic anhydride with traces of sulfuric acid to give the tautomerizing 3-acetylamino-4-hydroxy-1-thiocoumarins **9** and the oxazole **10**. Alkylation of the oximes leads to the hydroxylamino-1-thiochromone **13** instead of the nitrone **14**. **13** gives with hydrogen chloride the alkylamine **16** while with alcohol/perchloric acid the reductone **17** is formed. In acetic anhydride **13** rearranges with sulfuric acid to yield the hydroxy-1-thiocoumarin **18**. As by-product the pyrrole **19** is produced. – The mechanism of the rearrangements is discussed.

Arndt und Eistert²⁾ beschrieben die Bildung von 3-Hydroxychromon bei der sauren Hydrolyse von 3-Hydroxyimino-4-chromanon (**1**, $X = O$). 3-Hydroxy-1-thiochromon konnte aus dem thioanalogen Oxim (**1**, $X = S$) auf diese Weise nicht in brauchbaren Ausbeuten gewonnen werden.

Die saure Solvolyse der bisher nicht beschriebenen 3-(Hydroxyimino)thiochroman-4-one wurde untersucht.

α -Hydroxyimino-4-chromanone und -thiochroman-4-one

Zur Darstellung der Oxime **1a–c** wurden Thiochroman-4-one^{3,4)} nach Pfeiffer⁵⁾ mit Alkylnitrit unter Verwendung von Kaliumhydroxid statt Kaliumäthylat als Kondens-

¹⁾ Teile der Dissertation, Univ. Saarbrücken 1975.

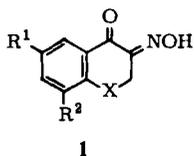
²⁾ F. Arndt und B. Eistert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **62**, 43 (1929).

³⁾ C. D. Hurd und L. L. Gershbein, J. Chem. Soc. **1947**, 2328.

⁴⁾ F. Krollpfeiffer und H. Schultze, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **56**, 1819 (1923).

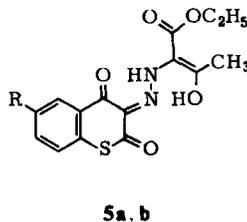
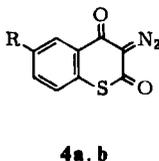
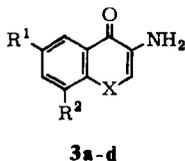
⁵⁾ P. Pfeiffer, H. Oberlin und E. Konermann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **58**, 1947 (1925).

sationsmittel umgesetzt. Die erhaltenen α -(Hydroxyimino)ketone bildeten teilweise relativ beständige Halbhydrate und gaben mit alkoholischer Eisen(III)-chlorid-Lösung bei Zugabe von Pyridin oder Wasser eine blaugrüne Farbreaktion.



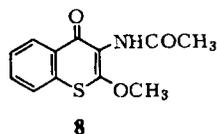
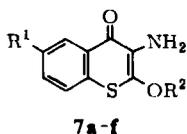
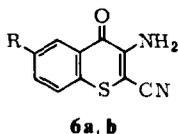
1	a	b	c
X	S	S	S
R ¹	H	CH ₃	Cl
R ²	H	H	H

2	a	b	c	d	e	f	g	h	i
X	O	O	O	S	S	S	S	S	S
Y	Cl	Cl	Br	Cl	Cl	Cl	Br	Br	Br
R	H	CH ₃	H	H	CH ₃	Cl	H	CH ₃	Cl



3	a	b	c	d
X	O	O	S	S
R ¹	Cl	H	CH ₃	Cl
R ²	H	CH ₃	H	H

4, 5, 6	a	b
R	H	CH ₃



7	a	b	c	d	e	f
R ¹	H	CH ₃	Cl	H	CH ₃	Cl
R ²	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅

1. Reaktion mit Halogenwasserstoff

Bei der Reaktion von **1** mit konz. Chlorwasserstoffsäure in Eisessig wurde eine vollständige Umwandlung innerhalb weniger Minuten beobachtet. Als Reaktionsprodukt isolierte man in guter Ausbeute das sofort ausgefallene Hydrochlorid des Amins **2**.

Die gleiche Umsetzung mit Bromwasserstoff lieferte im wesentlichen zwei Verbindungen, das bromsubstituierte Amin **2** und das durch Reduktion entstandene Amino-1-thiochromon **3**. Als Reduktionsmittel wurde Bromwasserstoff angenommen, da mit Chlorwasserstoff als schwächerem Reduktionsmittel kein halogenfreies Amin gebildet

wurde, aber nach Zugabe von Jodiden zum Reaktionsgemisch deren Bildung zu beobachten war. Ein weiteres Argument war die bei der Umsetzung mit Bromwasserstoffsäure nachgewiesene Brombildung.

Am Flavansystem wurde eine vergleichbare Reduktion mit Zinn(II)-chlorid in wäßriger Chlorwasserstoffsäure beobachtet⁶⁾.

Durch Verwendung von Acetanhydrid als Lösungsmittel ließ sich die Bildung von 3 gegenüber 2 teilweise unterdrücken.

Die Aromatizität der Amino-chromone bzw. -1-thiochromone 2 und 3 zeigte sich bei der Diazotierung von 2d, e als Vertreter der Reihe. In wäßriger, salzsaurer Lösung bildete sich über ein nicht isoliertes Diazoniumsalz das durch Hydrolyse aus letzterem entstandene 2-Diazo-1,3-diketon 4a, b. Dieses kuppelte in basischem Medium mit Acetessigester zum Hydrazon 5a, b.

Das Brom in den Verbindungen 2g, h ließ sich nach Friedman und Shechter⁷⁾ mit Kupfer(I)-cyanid gegen die Cyangruppe austauschen, was bei den entsprechenden Chlorverbindungen nicht gelang. Man erhielt in mäßigen Ausbeuten das Nitril 6a, b, das durch eine wenig intensive Cyan-Bande bei 2240 cm⁻¹ im IR-Spektrum charakterisiert war.

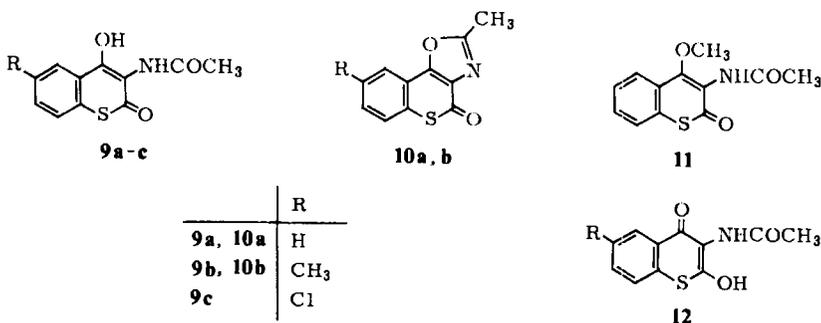
2. Reaktion mit Alkohol/Perchlorsäure

Bei der Zugabe von Perchlorsäure zur alkoholischen Lösung des Oxims 1 (X = S) entstand unter nucleophiler Einlagerung des Alkohols die Alkoxyverbindung 7, die mit überschüssiger Säure ein wasserlösliches, farbloses Salz bildete. Aus der wäßrigen Lösung des Salzes kristallisierte beim Neutralisieren gelbes Amin 7.

Die Acetylierung desamins 7a lieferte das 1-Thiochromon 8.

3. Reaktion mit Acetanhydrid/Schwefelsäure

In Acetanhydrid reagierte Oxim 1 (X = S) bei Zugabe katalytischer Mengen Schwefelsäure zu einer Vielzahl von Verbindungen, wovon als Hauptprodukte das tautomeriefähige Hydroxy-1-thiocumarin 9 bzw. 12 sowie das Oxazol 10 identifiziert werden konnten.



Das farblose 9 bzw. 12 reagierte als vinyloge Carbonsäure mit Diazomethan unter Bildung des Äthers 11, dessen Konstitution sich durch IR- und UV-spektroskopischen Vergleich mit dem in seiner Konstitution gesicherten isomeren Äther 8 ergab.

⁶⁾ C. O'Brien, Chem. Rev. 64, 83 (1964).

⁷⁾ L. Friedman und H. Shechter, J. Org. Chem. 26, 2522 (1961).

Die Bildung des Äthers **11** mit 1-Thiocumarin-Form sowie die UV-Daten von **9** selbst bewiesen, daß letzteres bevorzugt in der stärker aciden Hydroxy-1-thiocumarin-Form vorlag (siehe Tab. 1). Auch das Oxazol **10**, das nachweislich aus dem Acetylamin **9** beim Erhitzen mit Acetanhydrid entstand, lag nach UV-Daten (Tab. 1) und CO-Frequenz (bei 1660 cm^{-1}) in der 1-Thiocumarin-Form vor, da für 1-Thiochromone stets niedrigere CO-Frequenzen gefunden wurden⁸⁾.

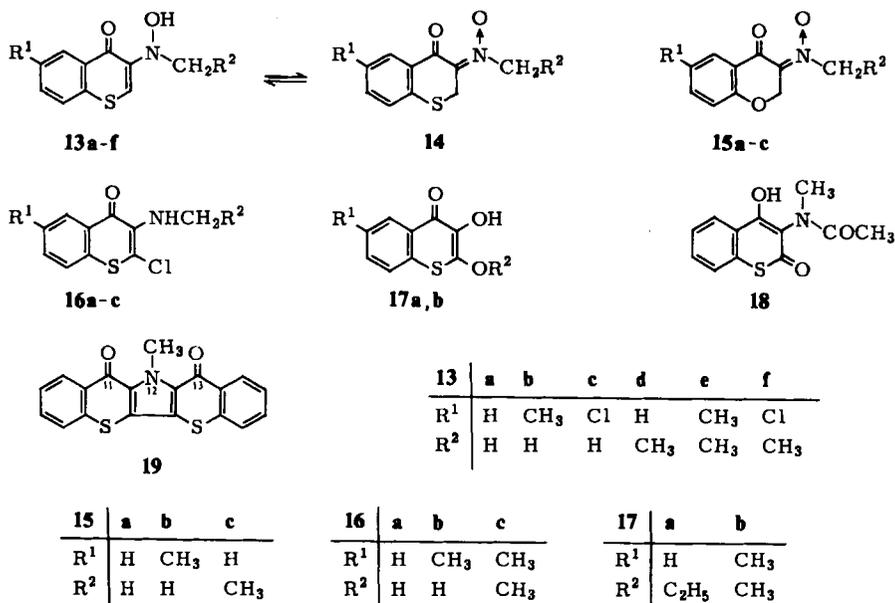
Tab. 1. UV-Spektroskopische Daten, gemessen in Methanol

	λ_{max} (nm)	lg ϵ		λ_{max} (nm)	lg ϵ
8	248	4.3	9	231	4.5
	326	4.0		315	4.0
11	223	4.5	10	233	4.5
	302	4.0		302	4.0

Nitrone und Hydroxylamine durch Alkylieren der Oxime 1

Mit Diazoalkanen bildeten die Oxime der Sauerstoffreihe ausschließlich die Nitrone **15**, während die schwefelanalogen Oxime hauptsächlich zu den blaßgelben Hydroxylamino-1-thiochromonen **13** reagierten.

Letztere besaßen erwartungsgemäß reduzierende Eigenschaften gegenüber Fehling-scher Lösung und Tillmans' Reagenz. In den IR-Spektren von **13** fand man breite, intensive OH-Banden um 3200 cm^{-1} . Die niedrige CO-Frequenz (etwa 1610 cm^{-1}) sowie die NMR-Daten waren in Übereinstimmung mit der 1-Thiochromon-Form.



⁸⁾ Siehe auch R. H. Martin, N. Defay und F. Geerts-Evrard, *Tetrahedron* **21**, 1833 (1965).

In Lösungen von reinem **13** stellte sich langsam ein Tautomerie-Gleichgewicht mit der Nitronform **14** ein. Das intensiv gelbe Nitron kristallisierte nach längerem Stehenlassen der Reaktionslösung oder der beim Umkristallisieren angefallenen Mutterlaugen.

Die Konfiguration der Nitrone, ob *E*- oder *Z*-Form, konnte auch bei den Nitronen der Chromanreihe vorerst nicht bestimmt werden. Die gemessenen NMR-Spektren von **15** zeigen, daß nur eine stabile Form existiert. Eine gefundene Aufspaltung des Signals für die 2-Methylenprotonen (AB-System) sowie der *N*-Methylprotonen (Triplett) mit $J = 1.7$ Hz mußte als eine Homoallylkopplung über den Stickstoff hinweg gedeutet werden.

Die Hydroxylamine **13** wurden wie die Oxime den Bedingungen der Beckmann-Umlagerung unterworfen.

1. Reaktion mit Chlorwasserstoffsäure

Grundsätzlich die gleiche Reaktion wie bei den entsprechenden Oximen wurde bei der Einwirkung von Chlorwasserstoff auf **13** beobachtet. Es bildete sich in Eisessig als Lösungsmittel 2-chlorsubstituiertes Amin **16**.

2. Reaktion mit Alkohol/Perchlorsäure

Auch die Hydroxylamine **13** reagierten mit Alkohol unter Einlagerung, wobei hier allerdings durch nachfolgende Hydrolyse die Enoläther **17** gebildet wurden. Diese gaben mit Eisen(III)-chlorid in Methanol eine grüne Farbreaktion.

Das Hydroxy-1-thiochromon **17** ist Derivat eines *aci*-Reductons; es war bereits von Arndt und Mitarbb.⁹⁾ durch Alkylieren des entsprechenden Reductons erhalten worden.

3. Reaktion mit Acetanhydrid/Schwefelsäure

Mit dem typischen Beckmann-Reagenz entstand aus **13** hauptsächlich farbloses Hydroxy-1-thiocumarin **18**, dessen Acidität eine saubere Abtrennung von den Nebenprodukten erlaubte.

Das IR-Spektrum von **18** zeigte eine intensive Bande bei 1630, eine mittelstarke CO-Bande bei 1780 sowie eine breite OH-Bande bei 3400 cm^{-1} . Aus der UV-Absorptionskurve (λ_{max} 231 nm, $\lg \epsilon = 4.5$; λ_{max} 307 nm, $\lg \epsilon = 4.0$) ergab sich, aufgrund eines Vergleichs mit **9** und **11**, dessen 1-Thiocumarin-Konstitution.

Ein blaßgelbes schwerlösliches Produkt konnte außerdem isoliert werden, dem nach Analyse und Massenspektrum die Konstitution des Methylpyrrols **19** zugeordnet wurde. Die Verbindung zeigte im IR-Spektrum eine CO-Bande bei 1642 cm^{-1} .

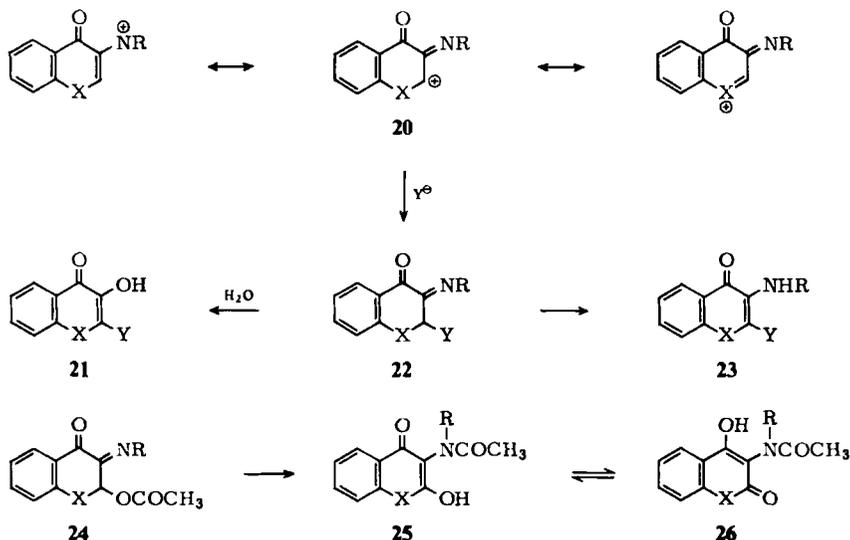
Mechanismus

Die Umlagerung cyclischer Oxime zu aromatischen Aminen unter Beckmann-Bedingungen ist seit langem bekannt. In einer zusammenfassenden Darstellung des bisher veröffentlichten Materials über die „Wolff-Semmler-Aromatisierung“ von Conley und Ghosh¹⁰⁾ findet man zahlreiche Vorschläge zum Mechanismus der „abnormalen Beckmann-Umlagerungen“. Die hier beobachteten Reaktionen der α -(Hydroxyimino)ketone **1**, sowie der Hydroxylaminoverbindungen **13**, sind insofern mit den beschriebenen Um-

⁹⁾ F. Arndt, L. Loewe und E. Ayca, Chem. Ber. **84**, 329 (1951).

¹⁰⁾ R. T. Conley und S. Ghosh, Mechanisms of Molecular Migrations, Bd. 4, S. 277, Wiley-Interscience, New York, London, Sydney, Toronto 1971.

lagerungen vergleichbar, als sie über die gleiche Zwischenstufe zu verlaufen scheinen, nämlich ein durch säurekatalysierte Wasserabspaltung entstandenes Kation.



Das aus 1 und 13 sich bildende mesomeriefähige Carbenium-Ion 20 kann mit verschiedenen Nucleophilen zum Imin 22 reagieren, das entweder tautomerisiert zum Amin 23, oder, wenn möglich, hydrolysiert zum Hydroxychromon 21.

Die Bildung von Azirinen als Zwischenstufe, wie sie *Conley* und *Ghosh*¹⁰⁾ formulierten, scheint uns, aufgrund der analog verlaufenden Reaktionen der *N*-Alkylhydroxylamine 13, fraglich.

Auch ist die Mitwirkung von Acetanhydrid am Reaktionsgeschehen nicht unbedingt anzunehmen, da die Umsetzungen ohne dessen Beisein prinzipiell die gleichen Produkte lieferten.

Dagegen ist bei den Umsetzungen mit Schwefelsäure in Acetanhydrid letzteres Reaktionspartner. Der bisher für das Tetralonsystem formulierte Mechanismus über ein α -Acetoxyimin erklärt nicht die Bildung des Oxazols 10. Folgende Deutung scheint plausibler: Das Acetoxyimin 24 bildet unter Umacetylierung das Acetylamin 25, das in der acideren Form 26 ($R = H$) zum Oxazol kondensieren kann.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für Sachmittel.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Heizblock, nicht korrigiert. — IR-Spektren: Beckman IR 33. — NMR-Spektren: Varian A 60 und EM 360 (TMS als innerer Standard). — Massenspektren: Varian MAT CH 5 (70 eV). — Säulenchromatographische Trennungen: Kieselgel Woelm, 0,05–0,2 mm, Säulendurchmesser 2 bis 3 cm. — Elementaranalysen: Nach *Walisch*¹¹⁾.

Umsetzung der Oxime mit Chlorwasserstoff: Der Suspension von 10 mmol Oxim 1 in 30 ml Eisessig wurden bei etwa 10°C unter Rühren 2,5 ml konz. Chlorwasserstoffsäure zugefügt. Nach 20 min saugte man ab und wusch mit Eisessig und Äther nach. Durch Eintragen in eine wäßrige Natriumcarbonatlösung erhielt man das gelbe Amin 2 ($Y = Cl$, siehe Tab. 2).

¹¹⁾ *Walisch*, Chem. Ber. 94, 2314 (1961).

Tab. 2. Experimentelle Daten der nach den oben angegebenen allgemeinen Vorschriften erhaltenen Verbindungen

Verbindung	% Ausb.	Farbe d. Kristalle (umkrist. aus)	Schmp. (°C)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
					C	H	N
3-Hydroxyimino-4-oxo-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1-benzothioopyran (1a)	50	gelb (Chloroform)	115 (Zers.)	C ₉ H ₇ NO ₂ S · 1/2 H ₂ O (202.3)	Ber. 53.45 Gef. 53.0	3.99 3.91	6.93 6.6
3-Hydroxyimino-6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1-benzothioopyran (1b)	48	gelb (Benzol)	150 (Zers.)	C ₁₀ H ₉ NO ₂ S (207.3)	Ber. 57.95 Gef. 57.6	4.38 4.31	6.77 6.3
6-Chlor-3-hydroxyimino-4-oxo-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1-benzothioopyran (1c)	68	gelb (Benzol)	160 (Zers.)	C ₉ H ₆ ClNO ₂ S (227.7)	Ber. 47.50 Gef. 46.6	2.66 2.58	6.15 5.6
3-Amino-2-chlor-4-oxo-4 <i>H</i> -1-benzopyran (2a)	54	bläugelbe Nadeln (Methanol)	125	C ₉ H ₆ ClNO ₂ (195.6)	Ber. 55.26 Gef. 55.2	3.09 3.28	7.16 6.7
3-Amino-2-chlor-6-methyl-4-oxo-4 <i>H</i> -1-benzopyran (2b)	57	bläugelbe Nadeln (Methanol)	146	C ₁₀ H ₉ ClNO ₂ (209.6)	Ber. 57.30 Gef. 56.8	3.85 3.96	6.68 5.9
3-Amino-2-brom-4-oxo-4 <i>H</i> -1-benzopyran (2c)	53	bläugelbe Nadeln (Methanol)	131	C ₉ H ₆ BrNO ₂ (240.1)	Ber. 45.03 Gef. 44.8	2.52 2.55	5.84 5.1
3-Amino-2-chlor-4-oxo-4 <i>H</i> -1-benzothiopyran (2d)	90	gelbe Nadeln (Methanol)	160	C ₉ H ₆ ClNOS (211.7)	Ber. 51.07 Gef. 50.5	2.86 2.75	6.60 6.2
3-Amino-2-chlor-6-methyl-4-oxo-4 <i>H</i> -1-benzothiopyran (2e)	73	gelbe Nadeln (Methanol)	152	C ₁₀ H ₈ ClNOS (225.7)	Ber. 53.22 Gef. 52.9	3.57 3.62	6.21 5.6
3-Amino-2,6-dichlor-4-oxo-4 <i>H</i> -1-benzothiopyran (2f)	51	gelb (Äthanol)	184	C ₉ H ₅ Cl ₂ NOS (246.1)	Ber. 43.92 Gef. 43.3	2.05 2.03	5.69 5.5
3-Amino-2-brom-4-oxo-4 <i>H</i> -1-benzothiopyran (2g)	74	gelb (Methanol)	146	C ₉ H ₆ BrNOS (256.1)	Ber. 42.20 Gef. 41.6	2.36 2.35	5.47 4.9
3-Amino-2-brom-6-methyl-4-oxo-4 <i>H</i> -1-benzothiopyran (2h)	47	gelb (Methanol)	130	C ₁₀ H ₉ BrNOS (270.2)	Ber. 44.46 Gef. 43.9	2.98 2.90	5.18 4.7
3-Amino-2-brom-6-chlor-4-oxo-4 <i>H</i> -1-benzothiopyran (2i)	51	gelb (Äthanol)	184	C ₉ H ₆ ClNOS (246.1)	Ber. 43.92 Gef. 43.3	2.05 2.03	5.96 5.5
3-Amino-6-chlor-4-oxo-4 <i>H</i> -1-benzopyran (3a)	27	gelb (Äthanol)	180	C ₉ H ₆ ClNO ₂ (195.6)	Ber. 55.26 Gef. 54.5	3.09 2.97	7.16 6.7
3-Amino-8-methyl-4-oxo-4 <i>H</i> -1-benzopyran (3b)	34	gelb (Äthanol)	145	C ₁₀ H ₉ NO ₂ (175.2)	Ber. 68.56 Gef. 67.8	5.18 5.19	7.99 7.6

Tab. 2 (Fortsetzung)

Verbindung	% Ausb.	Farbe d. Kristalle (umkrst. aus)	Schmp. (°C)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N
3-Amino-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzothiopyran (3c)	20	gelb (Methanol)	125	C ₁₀ H ₉ NOS (191.3)	siehe nächste Zeile
3-Acetylamino-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzothiopyran, Derivat von 3c	85	gelb (Methanol)	190	C ₁₂ H ₁₁ NO ₂ S (233.3)	Ber. 61.78 4.75 6.00 Gef. 61.8 4.78 5.6
3-Amino-6-chlor-4-oxo-4H-1-benzothiopyran (3d)	16	gelb (Methanol)	188	C ₉ H ₆ ClNOS (211.7)	siehe nächste Zeile
3-Acetylamino-6-chlor-4-oxo-4H-1-benzothiopyran, Derivat von 3d	90	farblos (Methanol)	216	C ₁₁ H ₈ ClNO ₂ S (253.7)	Ber. 52.08 3.18 5.52 Gef. 51.6 3.25 5.3
3-Amino-2-methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran (7a)	68	gelb (Methanol)	105	C ₁₀ H ₉ NO ₂ S (207.3)	Ber. 57.95 4.38 6.76 Gef. 58.0 4.35 5.7
3-Amino-2-methoxy-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzothiopyran (7b)	49	gelb (Methanol)	118	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S (221.3)	Ber. 59.71 5.01 6.33 Gef. 59.1 4.98 6.1
3-Amino-6-chlor-2-methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran (7c)	45	gelb (Methanol)	157	C ₁₀ H ₈ ClNO ₂ S (241.7)	Ber. 49.69 3.34 5.79 Gef. 49.4 3.22 5.4
3-Amino-2-äthoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran (7d)	55	gelb (Äthanol)	103	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S (221.3)	Ber. 59.71 5.01 6.33 Gef. 59.4 5.00 5.7
3-Amino-2-äthoxy-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzothiopyran (7e)	55	gelb (Äthanol)	140	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S (235.3)	Ber. 61.25 5.57 5.95 Gef. 61.1 5.67 5.9
3-Amino-2-äthoxy-6-chlor-4-oxo-4H-1-benzothiopyran (7f)	47	gelb (Äthanol)	132	C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₂ S (255.7)	Ber. 51.67 3.94 5.48 Gef. 51.8 4.18 5.1
3-Acetylamino-4-hydroxy-2-oxo-2H-1-benzothiopyran (9a)	23	farblose Nadeln (Toluol)	183	C ₁₁ H ₉ NO ₃ S (235.3)	siehe Methyl-derivat II
2-oxo-2H-1-benzothiopyran (9b)	42	farblos (Toluol)	207	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃ S (249.3)	Ber. 57.82 4.45 5.62 Gef. 57.6 4.58 5.3
3-Acetylamino-6-chlor-4-hydroxy-2-oxo-2H-2-benzothiopyran (9c)	71	farblos (Toluol)	237	C ₁₁ H ₈ ClNO ₃ S (269.7)	Ber. 48.99 2.99 5.19 Gef. 49.0 2.90 5.0
2-Methyl-4-oxo-4H-[1]benzothiopyrano-[3,4-d]oxazol (10a)	21	bläugelb (Äthanol)	177	C ₁₁ H ₇ NO ₂ S (217.3)	Ber. 60.82 3.25 6.45 Gef. 60.8 3.17 5.7

Tab. 2 (Fortsetzung)

Verbindung	% Ausb.	Farbe d. Kristalle (umkrst. aus)	Schmp. (°C)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N
2,8-Dimethyl-4-oxo-4H-[1]benzothioopyrano[3,4-d]oxazol (10b)	6	bläßgelb (Methanol)	199	C ₁₂ H ₉ NO ₂ S (231.3)	Ber. 62.32 3.92 6.06 Gef. 62.4 3.78 5.6
3-(N-Hydroxy-N-methylamino)-4-oxo-4H-1-benzothioopyran (13a)	70	bläßgelb (Benzol)	135 (Zers.)	C ₁₀ H ₉ NO ₂ S (207.3)	Ber. 57.90 4.38 6.78 Gef. 58.0 4.30 6.5
3-(N-Hydroxy-N-methylamino)-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzothioopyran (13b)	53	bläßgelb (Benzol)	132 (Zers.)	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S (221.3)	Ber. 59.71 5.01 6.33 Gef. 59.2 5.09 5.5
6-Chlor-3-(N-hydroxy-N-methylamino)-4-oxo-4H-1-benzothioopyran (13c)	31	bläßgelb (Benzol)	119 (Zers.)	C ₁₀ H ₈ ClNO ₂ S (241.7)	Ber. 49.70 3.34 5.80 Gef. 49.8 3.31 5.4
3-(N-Äthyl-N-hydroxyamino)-4-oxo-4H-1-benzothioopyran (13d)	47	bläßgelb (Benzol)	135 (Zers.)	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S (221.3)	Ber. 59.71 5.01 6.33 Gef. 58.9 4.97 6.1
3-(N-Äthyl-N-hydroxyamino)-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzothioopyran (13e)	48	gelb (Benzol)	140 (Zers.)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S (235.3)	Ber. 61.25 5.57 5.95 Gef. 61.0 5.55 5.7
3-(N-Äthyl-N-hydroxyamino)-6-chlor-4-oxo-4H-1-benzothioopyran (13f)	33	gelb (Benzol)	155 (Zers.)	C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₂ S (255.7)	Ber. 51.67 3.94 5.4 Gef. 51.8 4.05 5.2
3-Methylimino-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-N-oxid (15a)	71	bläßgelb (Methanol)	160 (Zers.)	C ₁₀ H ₉ NO ₃ (191.2)	Ber. 62.82 4.74 7.34 Gef. 62.4 4.70 6.7
6-Methyl-3-methylimino-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-N-oxid (15b)	44	gelb (Methanol)	128 (Zers.)	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃ (205.2)	Ber. 64.38 5.40 6.83 Gef. 63.9 5.32 6.4
3-Äthylimino-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-N-oxid (15c)	68	gelb (Methanol)	112 (Zers.)	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃ (205.2)	Ber. 64.38 5.40 6.83 Gef. 64.2 5.38 6.3
2-Chlor-3-methylamino-4-oxo-4H-1-benzothioopyran (16a)	60	gelb (Methanol)	85	C ₁₀ H ₈ ClNOS (225.7)	Ber. 53.22 3.57 6.21 Gef. 52.4 3.69 5.5
2-Chlor-6-methyl-3-methylamino-4-oxo-4H-1-benzothioopyran (16b)	70	gelb (Methanol)	95	C ₁₁ H ₁₀ ClNOS (239.7)	Ber. 55.11 4.21 5.84 Gef. 55.3 4.12 5.9
3-Äthylamino-2-chlor-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzothioopyran (16c)	47	gelb	Öl	C ₁₂ H ₁₂ ClNOS (253.7)	identifiziert als Acetylderivat
3-Acetyläthylamino-2-chlor-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzothioopyran, Derivat von 16c	80	farblos (Cyclohexan)	116	C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₂ S (295.8)	Ber. 56.85 4.77 4.75 Gef. 56.6 4.84 4.2
2-Äthoxy-3-hydroxy-4-oxo-4H-1-benzothioopyran (17a)	50	gelb (Äthanol)	140	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ S (222.3)	Ber. 59.44 4.53 Gef. 59.3 4.42
3-Hydroxy-2-methoxy-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzothioopyran (17b)	54	gelb (Methanol)	155 (Lit. ⁹⁾ 157)	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ S (222.3)	Ber. 59.44 4.53 Gef. 59.3 4.49

Umsetzung der Oxime mit Bromwasserstoff: Zur Suspension von 25 mmol Oxim 1 in 30 ml Dioxan gab man unter Rühren bei etwa 20°C gleichzeitig 6 ml Bromwasserstoffsäure (47proz., $d = 1.5$) und ein Gemisch aus 20 ml Eisessig und 20 ml Acetanhydrid, wobei Erwärmung eintrat. Man stellte in Eiswasser und saugte nach 20 min ab. Durch Behandeln mit wäßriger Natriumcarbonatlösung erhielt man die freie Base 2 ($Y = \text{Br}$, siehe Tab. 2).

Die Mutterlauge der obigen Umsetzung schied beim Verdünnen mit Wasser die Acetylverbindung desamins 3 ab. Dessen Spaltung mit konz. Chlorwasserstoffsäure lieferte, nach Neutralisation, das Amin 3 (siehe Tab. 2).

3-Diazo-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran (4a) erhielt man durch Diazotieren von 2d in wäßriger Suspension nach 5 h Rühren bei Raumtemp.; Ausb. etwa 25% (bei etwa 1.0 g Einwaage), aus Methanol fast farblose Kristalle, Schmp. 120°C (Zers.).

IR (KBr): 2160 (CN_2), 1622 cm^{-1} (CO).

Zur analytischen Bestimmung wurde nach Regitz und Mitarbb.¹²⁾ aus 4a und Acetessigsäure-äthylester der Azofarbstoff 5a dargestellt:

3-[(1-Äthoxycarbonyl-2-hydroxy-1-propenyl)hydrazono]-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran (5a) bzw. *Tautomere*: Ausb. 75%, Schmp. 220°C (Zers.), orangegelb, aus Essigester oder Toluol.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (334.4) Ber. C 53.89 H 4.22 N 8.38 Gef. C 54.1 H 4.25 N 8.1

3-Diazo-6-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran (4b) erhielt man wie oben aus 2e. Ausb. etwa 30%, Schmp. 130°C (Zers.), fast farblos, aus Methanol/Wasser.

Man kuppelte wie oben zum Azofarbstoff:

3-[(1-Äthoxycarbonyl-2-hydroxy-1-propenyl)hydrazono]-6-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran (5b) bzw. *Tautomere*: Ausb. 75%, Schmp. 220°C (Zers.), orangegelbe Nadelchen, aus Essigester.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (348.4) Ber. C 55.16 H 4.63 N 8.04 Gef. C 54.8 H 4.64 N 7.6

3-Amino-2-cyan-4-oxo-4H-1-benzothiopyran (6a): 4.1 g (1.6 mmol) 2g wurden mit 1.72 g (1.9 mmol) Kupfer(I)-cyanid in 15 ml Dimethylformamid 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die heiße, schwarzbraune Lösung goß man in Eiswasser und saugte den Festkörper ab, der nun mit warmer Natriumcyanidlösung von den Kupfersalzen befreit wurde. Das rohe Nitril (1.5 g, 46%) wurde aus Chloroform, dann aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 222°C, gelbes Pulver.

IR (KBr): 3480 und 3360 (NH_2), 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1640 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$ (202.2) Ber. C 59.39 H 2.99 N 13.9 Gef. C 59.4 H 3.05 N 13.4

3-Amino-2-cyan-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzothiopyran (6b) erhielt man wie oben aus 2h: Ausb. 44%, Schmp. 243°C, aus Benzol und Äthanol gelbes Pulver.

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ (216.3) Ber. C 61.09 H 3.73 N 12.9 Gef. C 60.5 H 3.64 N 12.6

Umsetzung der Oxime 1 (X = S) mit Alkohol/Perchlorsäure: Zur Suspension von 10 mmol Oxim in 30 ml Methanol bzw. Äthanol gab man unter Rühren bei Raumtemp. 1.8 ml 72proz. Perchlorsäure. Nach 2 h wurde mit etwa 100 ml Wasser verdünnt und filtriert. Die wäßrige Lösung neutralisierte man mit Natriumcarbonat und extrahierte das Amin 7 mit Äther (siehe Tab. 2).

3-Acetylamino-2-methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran (8) erhielt man durch Acetylieren desamins 7a mit Acetanhydrid. Ausb. 68%, Schmp. 197°C, farblose Kristalle, aus Benzol.

IR (KBr): 3260 (NH), 1660 und 1625 cm^{-1} (CO). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 9.0$ (s, NH), 8.35 und 7.75 (m, 4H, arom.), 4.15 (s, OCH_3), 2.05 ppm (s, CH_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (249.3) Ber. C 57.82 H 4.45 N 5.62 Gef. C 56.4 H 4.44 N 4.8

¹²⁾ M. Regitz, A. Liedhegener und D. Stadler, Liebigs Ann. Chem. 713, 101 (1968).

Umsetzung der Oxime mit Acetanhydrid/Schwefelsäure: 10 mmol Oxim 1 ($X = S$) in 20 ml Acetanhydrid wurden bei etwa 60°C unter Rühren mit 2 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 1 h wurde auf 0°C abgekühlt und die Hydroxyverbindung 9 abgesaugt (siehe Tab. 2). Die Mutterlauge wurde mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Nach Ausziehen der organischen Phase mit Natriumcarbonatlösung konnte man durch Ansäuern des alkalischen Extraktes weitere Mengen von 9 gewinnen.

Der Rückstand der eingedampften organischen Phase wurde säulenchromatographisch getrennt (Säulenlänge 1.5 m, Fließmittel Chloroform/Essigester 85:15). Als erste Fraktion erhielt man das Oxazol 10 (siehe Tab. 2).

3-Acetylamino-4-methoxy-2-oxo-2H-1-benzothiopyran (11): 0.80 g 9a in 20 ml Äther und 5 ml Methanol wurden bei 0–5°C unter Rühren mit der äquivalenten Menge äther. Diazomethanlösung versetzt. Nach 30 min saugte man 0.26 g (30%) 11 ab. Schmp. 172°C, farblos, aus Benzol.

IR (KBr): 3280 (NH), 1675 und 1626 cm^{-1} (CO). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 9.3$ (s, NH), 8.05 und 7.6 (m, 4H, arom.), 4.02 (s, OCH_3), 2.08 ppm (s, CH_3).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (249.3) Ber. C 57.82 H 4.45 N 5.62 Gef. C 57.9 H 4.32 N 4.9

Umsetzung der Oxime 1 mit Diazoalkanen zu 13 bzw. 15: 25 mmol fein pulverisiertes Oxim wurden in 60 ml Äther und 20 ml Methanol gelöst oder suspendiert und bei 0–5°C unter Rühren mit 60 ml äther. Diazomethanlösung bzw. 80 ml äther. Diazoäthanlösung versetzt (etwa 40 mmol). Nach 1 h wurde eingedampft und der Rückstand mit etwa 20 ml Benzol/Chloroform angerieben. Man kühlte im Eisbad, saugte ab und wusch mit wenig kaltem Äther/Petroläther nach (13 bzw. 15, siehe Tab. 2).

6-Methyl-3-methylimino-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1-benzothiopyran-N-oxid (14): Aus Lösungen von 13b kristallisierte nach Tagen intensiv gelbes Nitron 14 ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$). Schmp. 175°C (Zers.), aus Chloroform.

IR (KBr): 1630 cm^{-1} (CO). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta = 8.05$ und 7.3 (m, 3H, arom.), 5.22 (s, CH_2), 4.20 (s, NCH_3), 2.4 ppm (s, CH_3). — MS (75°C): $m/e = 221$ (M^+ , 14%), 205 (100), 204 (50), 191 (39), 176 (93).

Umsetzung des Hydroxylamins 13 mit Chlorwasserstoff: Zur Suspension von 5.0 mmol 13 in Eisessig gab man unter Rühren bei Raumtemp. 2 ml konz. Chlorwasserstoffsäure. Nach 15 min wurde mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert und mit Äther aufgenommen. Beim Eindampfen der Ätherphase wurde das Amin 16 erhalten (siehe Tab. 2).

Umsetzung des Hydroxylamins 13 mit Alkohol/Perchlorsäure: 5.0 mmol 13 wurden in 20 ml Methanol bzw. Äthanol suspendiert und mit 0.90 ml konz. Perchlorsäure 15 min gerührt. Man neutralisierte mit verd. Natriumcarbonatlösung und extrahierte mit Chloroform. Beim Eindampfen der organischen Phase erhielt man das Hydroxy-1-thiochromon 17 (siehe Tab. 2).

3-(Acetylmethylamino)-4-hydroxy-2-oxo-2H-1-benzothiopyran (18): Man suspendierte 1.0 g (4.7 mmol) 13a in 20 ml Acetanhydrid und 10 ml Eisessig und fügte unter Rühren bei Raumtemp. einen Tropfen konz. Schwefelsäure zu. Nach 10 min wurde mit Wasser verdünnt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Mit wäßr. Alkali wurde das farblose 18 extrahiert. Ausb. 0.35 g (30%), Schmp. 225°C, aus Toluol.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (249.3) Ber. C 57.82 H 4.45 N 5.62 Gef. C 57.2 H 4.41 N 4.7

Der gelbe Extraktionsrückstand war *12-Methyl-11,13-dioxo-12,13-dihydro-11H-bis[1]benzothiopyran[3,2-b:2',3'-d]pyrrol (19):* Ausb. 0.09 g (6%), Schmp. 170°C, aus Toluol.

IR (KBr): 1642 cm^{-1} (CO). — MS (160°C): $m/e = 349$ (M^+ , 100%), 348 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 64).

$\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}_2$ (349.4) Ber. C 65.31 H 3.17 N 4.01 Gef. C 65.1 H 3.14 N 3.5