

Über eine neue Synthese von Thiapyronen-(2)

Von F. K. SPLINTER und H. AROLD

Inhaltsübersicht

Es wird über eine einfache und verallgemeinerungsfähige Synthese von Derivaten des Thiapyrons-(2) berichtet. Die Darstellung gelingt durch Umsetzung der β -Mercaptoverbindungen α , β -ungesättigter Carbonsäureester mit monosubstituierten Malonylchloriden.

In umfangreichen Untersuchungen hat JONGEBREUR¹⁾ nachgewiesen, daß bei Pyron-, Chromon- und Thiachromonderivaten der Ersatz eines Ring-sauerstoffes durch Schwefel die khellinähnliche Wirkung dieser Verbindungen erhöht. Andererseits haben BOLTZE und HEIDENBLUTH²⁾ eine Reihe von Verbindungen vom Typ des 4-Hydroxypyrons-(2) synthetisiert, deren pharmakologische Untersuchung zum Teil gute khellinähnliche, spasmolytische und ganglioplegische Eigenschaften ergab³⁾. Es lag daher nahe, auch die entsprechenden 4-Hydroxythiapyrone-(2) darzustellen, um zu prüfen, inwieweit auch in diesem Falle die Thia-Verbindungen verbesserte pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Thiapyrone sind eine bisher nur wenig untersuchte Substanzklasse. Neben den Derivaten des Thiapyrons-(4)⁴⁾ sind von den Thiapyronen-(2) außer dem Grundkörper, der von MAYER⁵⁾ im Zusammenhang mit Untersuchungen über den aromatischen Zustand schwefelhaltiger Heterocyclen synthetisiert worden ist, nur wenige seiner Akömmlinge bekannt

In der Umsetzung von monosubstituierten Malonylchloriden mit den β -Mercaptoverbindungen α , β -ungesättigter Carbonsäureester, die im Prinzip der Darstellung der analogen α -Pyrone von BOLTZE und HEIDENBLUTH²⁾

1) G. JONGEBREUR, Arch. Int. Pharm. Ther. **89**, 245 (1952).

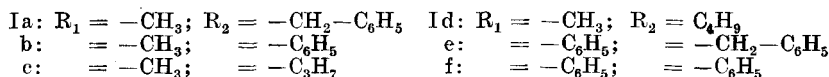
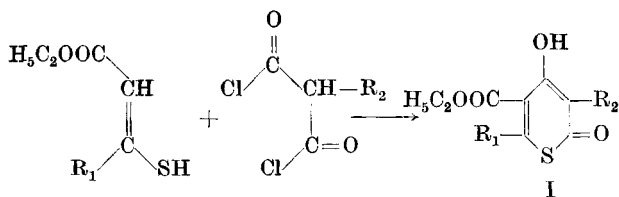
2) K. H. BOLTZE u. K. HEIDENBLUTH, Chem. Ber. **91**, 2849 (1958).

3) H. BRÄUNLICH u. H. ALBRECHT, Acta biol. med. germ. **12**, 704 (1964).

4) R. MAYER, W. BROJ u. ZAHRADNIK, in Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 8, S. 219 ff., New York, London 1967, Academic Press.

5) R. MAYER, Chem. Ber. **90**, 2362 (1957); vgl. auch 4).

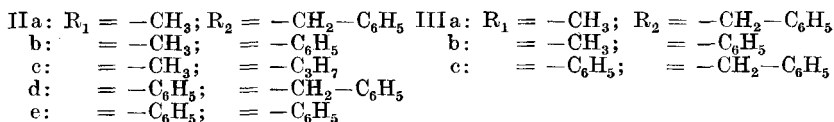
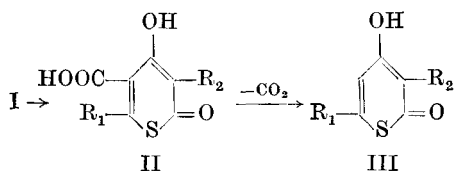
entspricht, haben wir eine Methode gefunden die nun auch die Thiapyrone-(2) (I) leicht zugänglich macht.



So lassen sich β -Mercapto-crotonsäureäthylester mit monosubstituierten Malonylchloriden durch mehrstündiges Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel (Toluol) zu in 3-Stellung substituierten 6-Methyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-thiapyronen-(2) (Ia—d) umsetzen. Analog werden aus β -Mercapto-zimtsäureäthylester die entsprechenden 6-Phenylverbindungen (Ie—f) erhalten.

Die bei dieser Reaktion zu erzielenden Ausbeuten liegen bei 30—70% und hängen stark von der Reinheit der eingesetzten β -Mercaptoester ab, deren Reinigung über die Bleisalze daher unbedingt erforderlich ist.

Durch Verseifung der 5-Carbonsäureester mit Bariumhydroxid oder Natronlauge lassen sich die substituierten Thiapyron-(2)-carbonsäuren-(5) (IIa—e) gewinnen. Werden diese in Nitrobenzol in Gegenwart von Chinolin erhitzt, so gehen sie unter Decarboxylierung in die in 5-Stellung unsubstituierten 4-Hydroxy-thiapyrone-(2) (IIIa—c) über. Die Decarboxylierung läßt sich auch durch kurzes Erwärmen der Carbonsäuren über den Schmelzpunkt in Gegenwart von Naturkupfer C erreichen.



Die hier dargestellten Thiapyrone stellen ausgezeichnet kristallisierende Verbindungen dar. Über ihre Eigenschaften und Umwandlungen soll an anderer Stelle berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

Die substituierten Malonsäuredichloride wurden nach RAHA⁶⁾ aus den Malonsäuren mittels Thionylchlorid dargestellt. β -Mercaptocrotonsäureäthylester erhielten wir nach einer Vorschrift von MITRA⁷⁾. Die Synthese des β -Mercaptozimtsäureäthylesters erfolgte wie von SCHEIBLER und FRENZ⁸⁾ angegeben. Beide Verbindungen wurden über die Bleisalze gereinigt.

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

6-Methyl-3-benzyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-thiapyron-(2) (Ia)

26 g (0,11 Mol) Benzylmalonyldichlorid werden in 100 ml absol. Toluol gelöst, 16,4 g (0,11 Mol) β -Mercaptocrotonsäureäthylester zugegeben und bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung unter Rückfluß erhitzt, was 5–6 Stunden in Anspruch nimmt. Danach läßt man die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, erhitzt nochmals 30 Minuten zum Sieden und gießt nach dem Abkühlen auf Eis. Die Mischung wird mit überschüssiger 2 N Natriumcarbonat-Lösung versetzt, dreimal mit Äther extrahiert und die wäßrige Phase mit 2 N HCl angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Äthanol werden 22 g (64% d. Th.) in Form gelber Kristalle erhalten. Schmp. 76°.

$C_{16}H_{16}O_4S$ (304,34) ber.: C 63,14; H 5,30; S 10,53;
gef.: C 62,88; H 5,49; S 10,55.

6-Methyl-3-phenyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-thiapyron-(2) (Ib)

Aus 25 g (0,11 Mol) Phenylmalonyldichlorid und 17 g β -Mercaptocrotonsäureäthylester. Ausbeute 23 g (46% d. Th.) vom Schmp. 79° in Form gelber Kristalle.

$C_{15}H_{14}O_4S$ (290,32) ber.: C 62,05; H 4,86; S 11,04;
gef.: C 62,04; H 4,97; S 10,85.

6-Methyl-3-isopropyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-thiapyron-(2) (Ic)

Analog aus 13 g (0,07 Mol) Isopropylmalonyldichlorid und 10,3 g β -Mercaptocrotonsäureäthylester. Nach Umkristallisation aus Äthanol werden 7 g (38,8% d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 81° erhalten.

$C_{12}H_{16}O_4S$ (256,31) ber.: C 56,23; H 6,29; S 12,51;
gef.: C 56,10; H 6,41; S 12,50.

6-Methyl-3-n-butyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-thiapyron-(2) (Id)

Analog aus 18,5 g (0,09 Mol) n-Butylmalonyldichlorid und 13,8 g β -Mercaptocrotonsäureäthylester. Nach Umkristallisation aus Äthanol/Wasser werden 8 g (31,5% d. Th.) schwachgelbe Kristalle vom Schmp. 50° erhalten.

$C_{13}H_{18}O_4S$ (270,33) ber.: C 57,75; H 6,71; S 11,86;
gef.: C 57,67; H 6,81; S 11,60.

⁶⁾ C. RAHA, Org. Synth. **33**, 20 (1933).

⁷⁾ S. K. MITRA, J. Indian chem. Soc. **10**, 71 (1933).

⁸⁾ H. SCHEIBLER u. B. FRENZ, J. prakt. Chem. [4] **2**, 127 (1955).

6-Phenyl-3-benzyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-thiapyron-(2) (Ie)

Analog aus 30,2 g Benzylmalonyldichlorid und 27,2 g β -Mercaptozimtsäureäthylester. Nach Umkristallisation aus Äthanol werden 29 g (60,6% d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 131° erhalten.

$C_{21}H_{18}O_4S$ (366,41) ber.: C 68,83; H 4,95; S 8,84;
gef.: C 68,85; H 4,71; S 8,70.

3,6-Diphenyl-4-hydroxy-5-carbäthoxy-thiapyron-(2) (If)

Analog aus 29,5 g Phenylmalonyldichlorid und 28 g β -Mercaptozimtsäureäthylester. Nach Umkristallisation aus Äthanol werden 33 g (69,6% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 245° erhalten.

$C_{20}H_{16}O_4S$ (352,38) ber.: C 68,16; H 4,57; S 9,09;
gef.: C 68,43; H 4,80; S 9,10.

6-Methyl-3-benzyl-4-hydroxy-5-carboxy-thiapyron-(2) (IIa)

Zur Verseifung des Esters werden 0,05 Mol mit einer Lösung von 0,07 Mol Bariumhydroxid in 200 ml Wasser 4 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in Eis/Salzsäure eingerührt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Aus 10 g Ia werden auf diese Weise 6,5 g (71,5% d. Th.) der Säure IIa nach Umkristallisation aus Äthanol erhalten. Weiße Kristalle vom Schmp. 245°.

$C_{14}H_{12}O_4S$ (276,29) ber.: C 60,85; H 4,73; S 11,60;
gef.: C 60,78; H 4,60; S 11,68.

6-Methyl-3-phenyl-4-hydroxy-5-carboxy-thiapyron-(2) (IIb)

Analog vorst. Vorschrift werden aus 14,5 g Ib nach Umkristallisation aus Äthanol 7,3 g (55,5% d. Th.) der freien Säure IIb erhalten. Schwachgelbe Kristalle vom Schmp. 232°.

$C_{13}H_{10}O_4S$ (262,27) ber.: C 59,53; H 3,84; S 12,22;
gef.: C 59,49; H 3,90; S 12,31.

6-Methyl-3-isopropyl-4-hydroxy-5-carboxy-thiapyron-(2) (IIc)

Analog werden 15 g Ic verseift. Nach Umkristallisation aus Äthanol werden 10,1 g (76% d. Th.) IIc vom Schmp. 208° (Zers.) erhalten.

$C_{10}H_{12}O_4S$ (228,25) ber.: C 52,62; H 5,30; S 14,04;
gef.: C 52,88; H 5,32; S 14,06.

3-Benzyl-6-phenyl-4-hydroxy-5-carboxy-thiapyron-(2) (IId)

Zur Verseifung werden 0,03 Mol des Esters mit 80 ml 1 N NaOH 4–5 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf eine Mischung von Eis und Salzsäure gegossen, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Aus 4 g Ie werden nach dem Umkristallisieren aus Äthanol 3 g (81% d. Th.) weiße Kristalle vom Schmp. 186° erhalten. Die Verbindung kristallisiert mit Kristallalkohol aus, der beim Erhitzen auf 110 bis 120° entweicht.

$C_{19}H_{14}O_4S \cdot C_2H_5OH$ (384,43) ber.: C 65,61; H 5,24; S 8,43;
gef.: C 65,61; H 5,11; S 8,20;
 $C_{19}H_{14}O_4S$ (339,36) ber.: C 67,43; H 4,17; S 9,74;
gef.: C 67,60; H 4,31; S 9,36.

3,6-Diphenyl-4-hydroxy-5-carboxy-thiapyron-(2) (IIe)

Analog vorst. Verbindung werden aus 10 g I f nach Umkristallisation aus Äthanol 5,2 g (56,5% d. Th.) schwachgelbe Kristalle vom Schmp. 258° (Zers.) erhalten.

$C_{18}H_{12}O_4S$ (324,33) ber.: C 66,65; H 3,72; S 9,88;
gef.: C 66,70; H 4,01; S 9,83.

6-Methyl-3-benzyl-4-hydroxy-thiapyron-(2) (IIIa)

Zur Decarboxylierung werden 0,01 Mol der Thiapyron-(2)-carbonsäuren-(5) in 20 ml Nitrobenzol gelöst, einige Tropfen Chinolin zugegeben und die Lösung 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird 2 N Natriumcarbonat-Lösung im Überschuß zugegeben, mehrmals mit Äther extrahiert und die wäßrige Phase mit HCl angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die vollständige Reinigung erfordert mehrmalige Umkristallisation.

Aus 4,8 g IIa werden nach Umkristallisation aus Äthanol 2,2 g (54,4% d. Th.) IIIa in Form von weißen Kristallen vom Schmp. 195° erhalten.

$C_{13}H_{12}O_2S$ (232,28) ber.: C 67,21; H 5,20; S 13,80;
gef.: C 66,92; H 5,31; S 13,78.

6-Methyl-3-phenyl-4-hydroxy-thiapyron-(2) (IIIb)

10 g IIb werden wie vorst. decarboxyliert. Nach Umkristallisation aus Essigester werden 7,3 g (55,5% d. Th.) IIIb in schwachgelben Kristallen vom Schmp. 232° erhalten.

$C_{12}H_{10}O_2S$ (218,26) ber.: C 66,01; H 4,62; S 14,69;
gef.: C 66,46; H 4,58; S 14,10.

3-Benzyl-6-phenyl-4-hydroxy-thiapyron-(2) (IIIc)

1 g II d werden wie vorst. decarboxyliert. Nach Umkristallisation aus Äthanol werden 0,6 g (69% d. Th.) IIIc als weiße Kristalle vom Schmp. 238° erhalten.

$C_{18}H_{14}O_2S$ (294,35) ber.: C 73,44; H 4,79; S 10,88;
gef.: C 73,74; H 5,00; S 10,97.

Jena, Institut für Pharmakologie und Institut für Organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 1. November 1967.