

Die Konstitution des 4-Oxybenzthioxolons.

(1. Mitteilung über schwefelhaltige cyclische Verbindungen.)

Von

M. Pantlitschko und H. Benger.

Aus dem medizinisch-chemischen Institut und der II. medizinischen Klinik
der Universität Wien.

(Eingelangt am 13. Juli 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 13. Okt. 1949.)

Heterocyclische Verbindungen, die zugleich Sauerstoff und Schwefel als Ringglieder enthalten, sind bisher nur wenig untersucht worden. Derivate des Benzthioxols kann man auf einfache Weise durch Rhodanierung von Polyoxybenzolen erhalten, wobei die primär gebildeten Rhodanide eine Umlagerung in Thioxolderivate erfahren. *Machek*¹ konnte durch Einwirkung von freiem Rhodan auf Brenzkatechin wohl ein Dioxyrhodanbenzol erhalten, dagegen gelang es ihm mit dieser Methode nicht, andere Polyoxyverbindungen, wie Resorcin, Hydrochinon oder Phloroglucin, zu rhodanieren. Bei diesen Verbindungen hilft aber das „Kupfer-Rhodanid-Verfahren“², das eine in vielen Fällen geeignete Darstellungsmethode organischer Rhodanide ist, und auch unter Umständen die direkte Herstellung gewisser Umlagerungsprodukte, wie z. B. Disulfide oder Thiazole gestattet^{2, 3}. Ein Patent der Firma Kalle & Co.⁴ beschreibt die Umsetzung von Resorcin und Phloroglucin mit Cupri-rhodanid, wobei sich die primär gebildeten Rhodanide in die „Iminothiocarbonate“ umlagern, die beim Behandeln mit verdünnter Salzsäure in der Wärme in die entsprechenden „Thiocarbonate“ übergehen. Beim Behandeln des Resorcinthiocarbonats mit Alkali bildet sich nach der genannten Patentschrift das „Sulfid des 2,4-Dioxybenzols“. *Kaufmann*⁵ formuliert die Bildung des Thiocarbonats (richtig Oxybenzthioxolons) folgendermaßen:

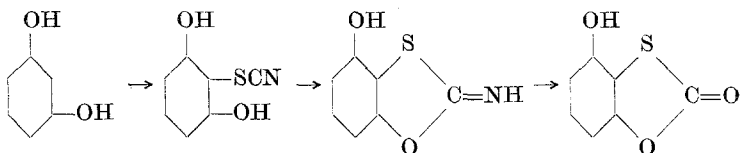
¹ *G. Machek*, Mh. Chem. **63**, 216 (1933).

² *H. P. Kaufmann* und *K. Küchler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 944 (1934).

³ D. R. P. 579 818; Chem. Zbl. **1933 II**, 3481.

⁴ Franz. P. 852 020; Chem. Zbl. **1940 II**, 1360.

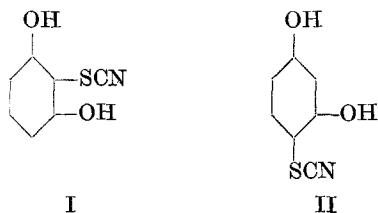
⁵ *H. P. Kaufmann*, Z. angew. Chem. **54**, 168 (1941).



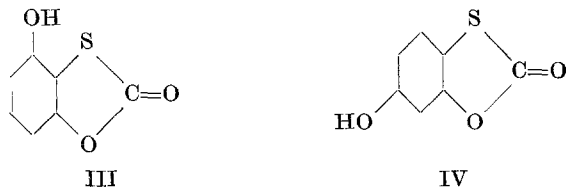
Die Aufspaltung des entstandenen 4-Oxybenzthioxolons mit Lauge kann nach dieser Formulierung aber nur zum Sulfid des 2,6-Dioxybenzols, dem 2-Thiopyrogallol, führen. In der vorliegenden Arbeit haben wir versucht, diese Frage eindeutig zu klären, sowie die Eigenschaften des 4-Oxybenzthioxolons näher zu untersuchen.

Zur Darstellung des Ausgangsmaterials folgten wir der oben genannten Patentschrift⁴, nach der man in einfachster Weise und mit guter Ausbeute die gewünschte Verbindung erhält. Durch Behandeln mit Methyljodid und Silberoxyd läßt sich die Hydroxylgruppe veräthern, durch Kochen mit Essigsäureanhydrid kann man sie acetylieren. Höher methylierte und acetylierte Derivate konnten in Übereinstimmung mit der Ringformel in keinem Falle erhalten werden. Methylierung mit Dimethylsulfat in alkalischer Lösung ist wegen der Labilität des Thioxolonringes gegen Lauge nicht anwendbar.

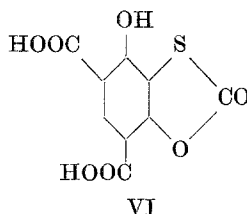
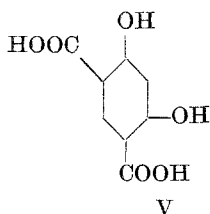
Theoretisch könnten durch Rhodanierung von Resorcin zwei Isomere erhalten werden, bei denen ein Ringschluß zu einem Thioxol möglich wäre.



Wir haben also bei unserer Verbindung zwischen folgenden Formeln zu entscheiden:

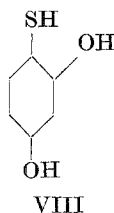
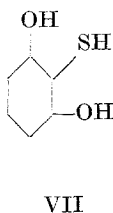


Zur Klärung dieser Frage gingen wir von der durch Druckcarboxylierung von Resorcin erhältlichen 4,6-Dioxyisophthalsäure (V) aus, die wir auf analoge Weise in die 4-Oxybenzthioxolon-5,7-dicarbonsäure (VI) überführen konnten.



Die Überführung der Dicarbonsäure nach *Schmidt*⁶ in die entsprechende Diaminoverbindung, die wir durch Nitrierung und anschließende Reduktion aus Oxybenzthioxolon erhalten konnten (siehe unten), mißlang.

Bei der Hydrolyse mit Natronlauge wird der heterocyclische Ring unter Bildung von Natriumkarbonat und eines Dioxythiobenzols aufgespalten. Nach *Kaufmann*⁷ wird durch Behandeln mit Phosgen in indifferenten Lösungsmitteln das ursprüngliche Thioxolon wieder gebildet. Wir konnten diese Angabe bestätigen. Es kommen also für das bei der alkalischen Hydrolyse entstehende Dioxythiobenzol nur Formel VII oder VIII in Frage.



*Kaufmann*⁷ entscheidet sich für Formel VII, ohne es allerdings zu beweisen. Dem gegenüber steht die Angabe der Patentschrift, die, ebenfalls ohne Beweis, feststellt, daß das Sulfid des 2,4-Dioxybenzols (VIII) entstehen soll. Wir suchten diese Frage auch aus dem Grund zu klären, da, falls die Annahme von *Kaufmann* zu Recht besteht, das bisher unbekannte 2-Thiopyrogallol (VII) bzw. dessen Derivate leicht zugänglich wären. Ein Austausch der Sulfhydrylgruppe gegen Hydroxyl durch Kochen mit wäßriger Chloressigsäure⁸ oder Bromwasserstoffsäure⁹ gelang nicht. Beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure sowie auch beim Behandeln mit *Raney*-Nickel erhält man Resorcin. Wir sahen uns daher genötigt, den Konstitutionsbeweis auf indirektem Wege zu führen.

Bei der Nitrierung des Oxybenzthioxolons kann man je nach den angewandten Bedingungen eine Mono- oder eine Dinitroverbindung erhalten. Unter der Annahme, daß Formel III zu Recht besteht, kämen

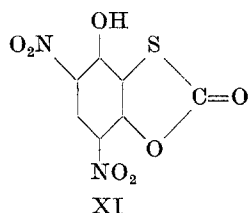
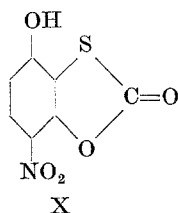
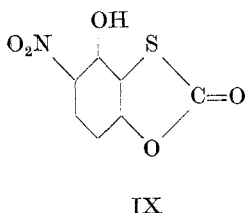
⁶ D. R. P. 500435 (Knoll-A. G.); Chem. Zbl. 1932 I, 1715.

⁷ H. P. Kaufmann und E. Weber, Arch. Pharmaz. 267, 211 (1929).

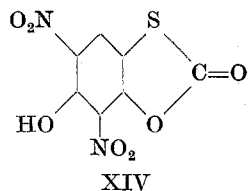
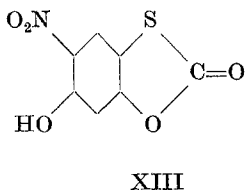
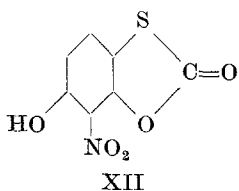
⁸ R. Hull und Mitarbeiter, J. chem. Soc. London 1946, 357.

⁹ F. H. S. Curd und Mitarbeiter, J. chem. Soc. London 1946, 370.

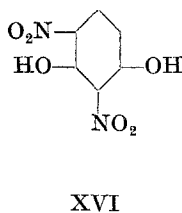
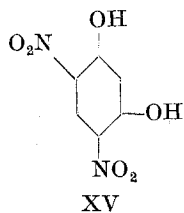
für das Mononitroderivat die Konstitutionen IX oder X in Frage, für die Dinitroverbindung nur XI.



Sollte dem Oxybenzthioxolon Formel IV zukommen, so wären für die Mononitroverbindung die Formeln XII und XIII möglich, für die Dinitroverbindung nur XIV.

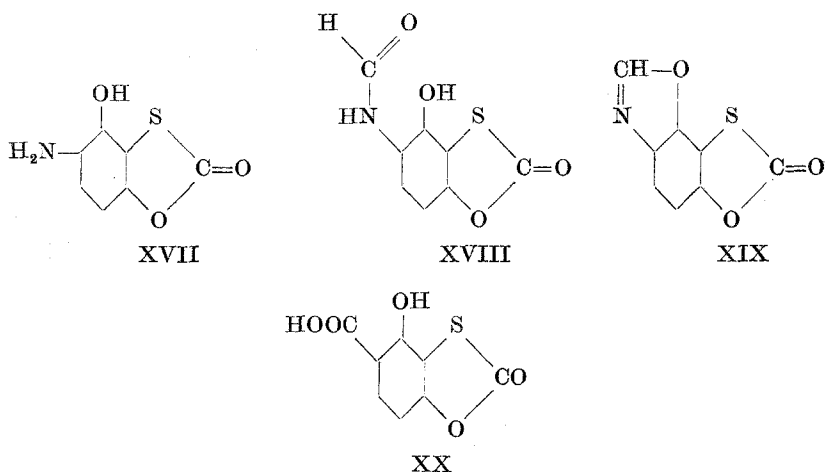


Durch Hydrolyse mit Lauge und anschließende Eliminierung der Sulphydrylgruppe mit siedender Jodwasserstoffsäure müßte aus XI 4,6-Dinitroresorcin (XV), aus XIV 2,4-Dinitroresorcin (XVI) entstehen. Tatsächlich konnten wir auf diesem Wege 4,6-Dinitroresorcin isolieren und somit beweisen, daß bei der alkalischen Hydrolyse des Oxybenzthioxolons das 2-Thiopyrogallol entsteht.



Von den beiden theoretisch möglichen isomeren Mononitroverbindungen konnten wir nur die der Formel IX isolieren. Der Beweis konnte auf folgendem Wege erbracht werden:

IX läßt sich entweder katalytisch oder auch mit Zinn und Salzsäure zum 5-Amino-4-oxy-benzthioxolon (XVII) reduzieren. Die daraus durch Kochen mit wasserfreier Ameisensäure erhaltliche Formaminoverbindung (XVIII) geht beim Erhitzen im Vakuum unter Abspaltung von 1 Mol Wasser in das Oxazol (XIX) über.



Bei der Umsetzung von β -Resorcylsäure mit Kupferrhodanid wurde eine Oxy-carbonsäure des Benzthioxolons erhalten, der wir auf Grund der positiven Reaktion mit Eisenchlorid die Formel XX zusprechen. Der Versuch, die Carbonsäure durch einen Abbau nach *Schmidt*⁶ in die Amino-Verbindung XVII überzuführen, schlug allerdings fehl.

Die pharmakologische Prüfung der oben besprochenen Substanzen wird derzeit gemeinsam mit dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. F. Brücke) durchgeführt.

Experimenteller Teil.

4-Oxybenzthioxolon (III).

Wir folgen den Angaben der Patentschrift⁴.

0,1 Mol Resorcin und 50 g krist. Kupfersulfat wurden in 250 ccm Wasser gelöst und eine Lösung von 31 g Ammonrhodanid in 50 ccm Wasser zugegeben. Nachdem der Niederschlag weiß geworden war, wurde abgesaugt und das Filtrat mit 50 ccm 1 m Natriumcarbonatlösung versetzt. Das ausgefallene 2-Imino-4-oxy-benzthioxolon wurde abgesaugt, in 400 ccm Salzsäure (1 : 2) gelöst, zum Sieden erhitzt und nach Zugabe von etwas Tierkohle siedend heiß filtriert. Die nach dem Erkalten ausgeschiedenen Kristalle wurden anschließend noch zweimal aus heißem Wasser umkristallisiert. Ausbeute 82%, Schmp. 160°.

(Alle Schmelzpunkte wurden mit dem Mikroschmelzpunktsapparat nach *Kofler* bestimmt.)

4-Methoxy-benzthioxolon.

2 g 4-Oxybenzthioxolon wurden in 100 ccm Methylalkohol gelöst, 20 g Silberoxyd und 10 g Methyljodid zugegeben und 5 Stdn. geschüttelt. Nach Absaugen des Silberjodids und überschüssigen Silberoxyds und Abdestillieren des Alkohols im Vak. wurde der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Farb-

loses Öl, kristallisiert beim Erkalten. Weiße Kristalle (aus Aceton-Wasser), von cumarinähnlichem Geruch. Schmp. 72° , Sdp._{0,1} 105° .

Ber. OCH_3 17,0. Gef. OCH_3 16,76.

4-Acetoxybenzthioxolon.

2 g 4-Oxybenzthioxolon wurden mit 20 g Essigsäureanhydrid 30 Min. zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das überschüssige Anhydrid nach Zugabe von Wasser verköcht und das ausgefallene Acetylprodukt aus verd. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 87%. Weiße rhombische Kristalle. Schmp. 100°

Ber. CH_3CO 28,86. Gef. CH_3CO 28,79.

4,6-Dioxyisophthalsäure (V).

20 g Resorcin wurden mit 200 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat verrieben und im Autoklaven unter einem Druck von 70 Atm. CO_2 10 Stdn. auf 220° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser gelöst, filtriert und mit Salzsäure gefällt. Nach einmaligem Umfällen aus Natriumbicarbonatlösung war die Substanz rein weiß und frei von β -Resorcylsäure. Ausbeute 91%, Schmp. 312° .

4-Oxybenzthioxolon-5,7-dicarbonsäure (VI).

4 g (0,02 Mol) 4,6-Dioxyisophthalsäure wurden in der äquival. Menge Natronlauge gelöst, 10 g Kupfersulfat zugegeben und auf 70 ccm verdünnt. Anschließend wurde eine Lösung von 6 g Ammonrhodanid in 10 ccm Wasser zugesetzt und der entstandene Niederschlag, nachdem er eine weiße Farbe angenommen hatte, abgesaugt. Der Niederschlag wurde mit 50 ccm Salzsäure ausgekocht, nach dem Erkalten abgesaugt und 2mal mit je 20 ccm 5%iger Natriumbicarbonatlösung ausgezogen. Die Säure wurde mit Salzsäure gefällt und in Äther aufgenommen. Ausbeute 23%.

Äquivalentgewicht: Ber. 128,0. Gef. 118,0.

2-Thiopyrogallol (VII).

5 g 4-Oxybenzthioxolon wurden unter Ausschluß von Luft in Stickstoffatmosphäre in 50 ccm 2 n Natronlauge gelöst. Nach 10 Min. wurde mit Salzsäure schwach kongosauer gemacht und das entstandene 2-Thiopyrogallol mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen der ätherischen Lösung mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers erhält man das 2-Thiopyrogallol als schwach gelbliches Öl, das nach einiger Zeit zu einer gelblichen kristallinen Masse erstarrt. Durch Sublimation im Vak. kann die Substanz vollends gereinigt werden. Weiße Nadeln von merkaptanähnlichem Geruch. Schmp. 83 bis 84° . Sdp._{0,1} 115 bis 118° unter schwacher Zersetzung.

Bei der Titration gegen Phenolphthalein wird ein Äquivalent Lauge verbraucht.

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 50,7, H 4,23. Gef. C 50,93, H 4,31.

1 g Thiopyrogallol wurden in einer Mischung von 2 g Pyridin und 15 ccm Xylol gelöst. Unter anfänglicher Kühlung wurde 1 g Phosgen eingeleitet und die Mischung anschließend 1 Std. am Rückfluß gekocht. Das überschüssige Lösungsmittel wurde im Vak. abdestilliert und der Rückstand

aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Es resultierten 0,16 g 4-Oxybenzthioxolon. Schmp. 160°.

0,5 g 2-Thiopyrogallol wurden mit 7 ccm Jodwasserstoffsäure ($d = 1,70$) 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Es entwickelten sich reichliche Mengen H_2S unter gleichzeitiger Abscheidung von Schwefel. Nach dem Erkalten wurde mit 50 ccm Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die durch Jod dunkelbraun gefärbte ätherische Lösung wurde bis zur Entfärbung mit einer 10%igen Lösung von Natriumthiosulfat behandelt, dann getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand, aus Benzol umkristallisiert, war vollkommen schwefelfrei (*Lassaigne*). Schmp. 111°, mit Resorcin keine Depression.

0,5 g Thiopyrogallol wurden in 20 ccm abs. Alkohol gelöst, zirka 0,2 g *Raney-Nickel* zugegeben und die Mischung 50 Min. gekocht. Nach Filtration wurde der Alkohol im Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 110,5 bis 111°, mit Resorcin keine Depression.

5-Nitro-4-oxy-benzthioxolon (IX).

2 g 4-Oxybenzthioxolon wurden in 50 ccm verd. Salpetersäure (1:3) unter schwachem Erwärmen gelöst. Der beim Erkalten ausgeschiedene Körper wurde 2mal aus verd. Alkohol umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln, Schmp. 180°, Sublimation bei 140 bis 145°. Ausbeute 52%.

Katalytische Reduktion: 150 mg wurden in 50 ccm abs. Alkohol gelöst und mit Platinmohr als Katalysator unter den üblichen Bedingungen hydriert.

Verbrauch 53,5 ccm H_2 (0°, 760 mm); ber. 52,7 ccm H_2 (0°, 760 mm).

5,7-Dinitro-4-oxy-benzthioxolon (XI).

2 g 4-Oxybenzthioxolon wurden mit 10 ccm Salpetersäure ($d = 1,40$) zum Sieden erhitzt, nach dem Erkalten in Wasser gegossen und der ausgeschiedene Niederschlag 2mal aus wäßr. Alkohol umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 105°. Ausbeute 75%.

Katalytische Reduktion: 100,8 mg wurden unter denselben Bedingungen wie oben mit Wasserstoff hydriert.

Verbrauch 52,6 ccm H_2 (0°, 760 mm); ber. 52,5 ccm H_2 (0°, 760 mm).

Abbau zum 4,6-Dinitroresorcin (XV). 0,5 g 5,7-Dinitro-4-oxy-benzthioxolon wurden nach der alkalischen Verseifung mit Jodwasserstoffsäure wie bei Thiopyrogallol angegeben, entschwefelt.

Hellgelbe Nadeln (aus Wasser). Schmp. 232°¹⁰, mit dem nach *Typke*¹¹ dargestellten Vergleichspräparat keine Schmelzpunktsdepression.

5-Amino-4-oxy-benzthioxolon (XVII).

2 g 5-Nitro-4-oxy-benzthioxolon wurden mit Zinn und Salzsäure unter den üblichen Bedingungen reduziert. Nach Entzinnung mit H_2S und Eindampfen im Vak. erhält man das Hydrochlorid in weißen Nadeln. Schmp. 227° (Zers.).

$C_7H_5O_3NS \cdot HCl$. Ber. C 38,3, H 2,74, N 6,39. Gef. C 38,0, H 2,82, N 6,43.

¹⁰ A. Forster und W. Coulson, J. chem. Soc. London **121**, 1988 (1922).

¹¹ P. G. W. Typke, Ber. dtsh. chem. Ges. **16**, 552 (1883).

5-Formamino-4-oxy-benzthioxolon (XVIII).

2 g 5-Amino-4-oxy-benzthioxolon-hydrochlorid wurden mit der äquivalenten Menge trockenem Natriumformiat und 20 ccm wasserfreier Ameisensäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Stehen am Eis kristallisierte die gesuchte Verbindung, die durch Umkristallisieren aus Methanol und Wasser gereinigt wurde. Schmp. 245° (Zers.).

Erhitzt man diese Verbindung im Vak. von 0,005 mm auf 150°, so tritt unter Wasserabspaltung und gleichzeitiger Sublimation der Ringschluß zum Oxazolderivat (XIX) ein. Reinigung durch mehrmaliges Sublimieren. Schmp. 186°.

C₈H₃O₃NS. Ber. C 49,74, H 1,55, N 7,25. Gef. C 49,8, H 1,52, N 7,31.

4-Oxy-benzthioxolon-5-carbonsäure (XX).

7,7 g β-Resorcylsäure wurden in der äquival. Menge Natronlauge gelöst, 25 g Kupfersulfat in 125 ccm Wasser zugegeben und anschließend mit einer Lösung von 20 g Kaliumrhodanid in 25 ccm Wasser versetzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei 4-Oxy-benzthioxolon-5,7-dicarbonensäure angegeben. Ausbeute 38%, Schmp. 260° (Zers.) (aus Alkohol).

Zusammenfassung.

Die von *Kaufmann* vorgeschlagene Konstitution des 4-Oxybenzthioxolons, das durch Rhodanierung von Resorcin nach dem Kupferrhodanidverfahren leicht zugänglich ist, konnte von uns sichergestellt werden. Gleichzeitig wurde nachgewiesen, daß bei der alkalischen Hydrolyse des 4-Oxybenzthioxolons das bisher nicht bekannte 2-Thiopyrogallol mit guten Ausbeuten dargestellt werden kann.