

Synthesen von Heterocyclen, 42. Mitt.:

Über Reaktionen mit Kohlensuboxyd

Von

E. Ziegler* und **R. Wolf**

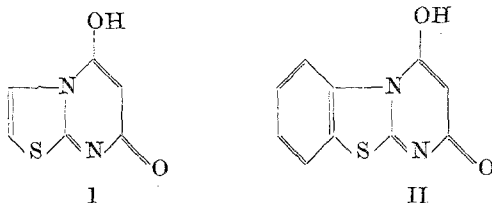
Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 11. Oktober 1962)

Kohlensuboxyd reagiert mit Stoffen, die in 1,3-Stellung aktivierte H-Atome tragen, zu cyclischen Produkten¹. Dieses „Prinzip der cyclisierenden Addition unter Wanderung von Protonen“ wird auf folgende Verbindungen übertragen: 2-Amino-pyridin, 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol, 2-Amino-1,3,4-oxadiazol, 2-Amino-benzoxazol, 2-Mercapto-benzimidazol u. ä. m.

Nach bisherigen Versuchen¹ vermag Kohlensuboxyd (C₃O₂) mit 1,3-wasserstoffaktiven Verbindungen wie: 4-Hydroxycumarin, Cyclohexanon (als Enol), 2-Amino-pyrimidin, 2-Aminothiazol und einer Reihe von Thioamiden zu cyclischen Produkten zu reagieren.

Im Jahre 1961 ist eine Publikation von *L. B. Daškevic*² erschienen, die die Umsetzung von 2-Amino-thiazol und einigen Derivaten zum Gegenstand hat. Der Autor ordnet dem Endprodukt dieser Reaktion die Struktur I zu, eine Formulierung, die unabhängig davon auch von *E. Ziegler*³ vorgeschlagen worden ist.



* Herrn Prof. Dr. *B. Eistert* zum 60. Geburtstag gewidmet.

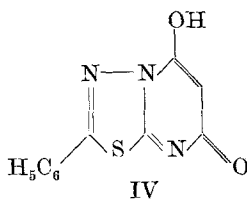
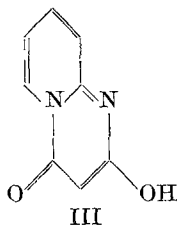
¹ *E. Ziegler* und *H. Biemann*, *Mh. Chem.* **93**, 34 (1962).

² *L. B. Daškevic*, *J. obschtsch. Chim.* **31**, 3723 (1961).

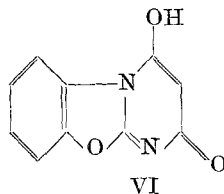
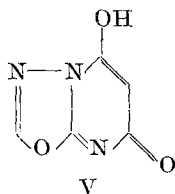
³ Vorgetragen in Wien am 12. Okt. 1961; s. a. *Österr. Chemiker-Ztg.* **62**, 325 (1961).

In der genannten Schrift wird ferner das Umsetzungsprodukt II aus 2-Amino-benzthiazol und C_3O_2 beschrieben. Diese Verbindung II haben wir in der Zwischenzeit ebenfalls synthetisiert (83% d. Th.) und sehen uns daher veranlaßt, weitere Ergebnisse dieser Art bekanntzugeben.

Wie *E. A. Pauw*⁴ berichtet, reagiert 2-Aminopyridin mit C_3O_2 bei 20° zu einer undefinierten Verbindung, die er wegen ihrer Unbeständigkeit als eine Keteniumbase auffaßte. Läßt man dagegen die Komponenten bei -70° aufeinander einwirken, so entsteht ein laugenlöslicher und daneben ein in Lauge unlöslicher Körper. Ersterer stellt das schon lange bekannte 4*H*-Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2,4-dion⁵ III dar, während letzterer das Malonsäure-bis-(pyridinamid-[2]) ist. Ähnlich verhält sich das 5-Phenyl-2-amino-1,3,4-thiadiazol, das in glatter Reaktion IV (90% d. Th.) gibt.



Nicht so freudig reagiert das unsubstituierte Sauerstoff-Analogon, das 2-Amino-1,3,4-oxdiazol, mit C_3O_2 zu V (65% d. Th.). 2-Aminobenzoxazol setzt sich mit C_3O_2 in Tetrahydrofuran zu VI (89% d. Th.) um. Das 3-Benzyl-derivat von VI ist schon früher von *E. Ziegler* und *E. Nölken*⁶ auf einem anderen Wege erhalten worden. Auch das Skelett⁷ der aus 1,2,3,4-Tetrahydrochinoxalin und C_3O_2 herstellbaren Verbindung VII (30% d. Th.) ist bekannt. Indazol reagiert lediglich zum Malonsäure-bis-(indazolamid) (70% d. Th.).



Einen neuen Typ stellt das Cyclisierungsprodukt VIII (100% d. Th.) aus 2-Mercapto-benzimidazol und C_3O_2 dar. Diese Verbindung ist thermolabil und läßt sich daher nicht in reinem Zustande isolieren. Erhitzt man

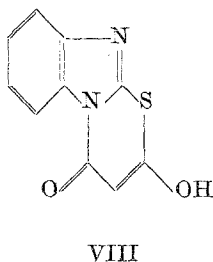
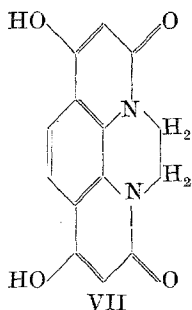
⁴ *E. A. Pauw*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **55**, 216 (1936).

⁵ *A. E. Tschitschibabin*, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1168 (1924).

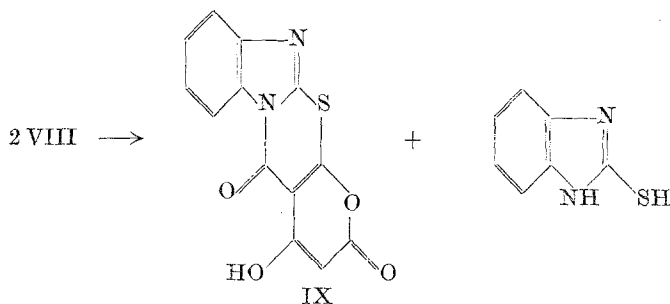
⁶ *E. Ziegler* und *E. Nölken*, Mh. Chem. **92**, 1184 (1961).

⁷ *E. Ziegler*, *H. Junek*, *E. Nölken*, *K. Gelfert* und *R. Salvador*, Mh. Chem. **92**, 814 (1961).

sie wenige Minuten in der 5fachen Menge Pyridin, so erfolgt eine interessante Disproportionierung zu 2-Mercapto-benzimidazol und IX. Es

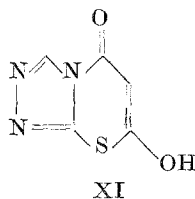
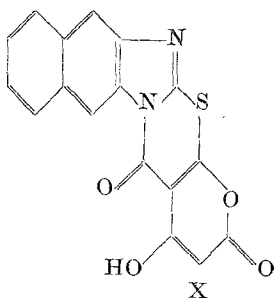


wird dabei C_3O_2 von einem Molekül auf das andere übertragen, eine Erscheinung, die man als „cyclisierende Disproportionierung“ bezeichnen könnte.



2-Mercapto-naphthimidazol verhält sich völlig analog. Das cyclische Primäraddukt mit C_3O_2 (1:1) erfährt ebenfalls in Pyridin eine Disproportionierung zum Ausgangsstoff und zu X. Genau so oder vielleicht noch labiler ist das Cyclisierungsprodukt XI (100% d. Th.) aus 1,2,4-Triazol-3(5)-thiol und C_3O_2 , welches schon beim Reinigen in seine Ausgangsmaterialien zerfällt.

Versuche, die Chemie des Kohlensuboxyds auszubauen, werden weitergeführt.



Der Firma *I. R. Geigy AG* (Basel) danken wir für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit, und der Firma *Buchbauer & Co.*, Alpenländische Sauerstoffwerke, Graz-Liebenau, für die Überlassung flüssiger Luft.

Experimenteller Teil

1. 2-Oxo-4-hydroxy-2H-pyrimido[3,2-a]benzthiazol II²

1 g 2-Amino-benzthiazol wird in 5 ml Tetrahydrofuran (THF) und 20 ml Äther gelöst, das Gemisch auf -60° gekühlt und C_3O_2 zugefügt. Nach 2 Stdn. ist die Reaktion beendet. Aus Eisessig farblose Rhomben vom Schmp. 280 bis 285° u. Zers. Ausb. 1,2 g (83% d. Th.).

$C_{10}H_6N_2O_2S$. Ber. N 12,81. Gef. N 12,61.

2. 4H-Pyrido[1,2-a]pyrimidin-2,4-dion⁵ III

Man versetzt eine Lösung von 1 g 2-Amino-pyridin in 25 ml Äther bei -70° mit C_3O_2 . Das spontan sich bildende Reaktionsgemisch (1,15 g) wird sofort isoliert, in Dioxan gelöst und durch eine Säule von neutralem Al_2O_3 (Woelm) geschickt. Im oberen Teil der Säule bildet sich eine gelbe Zone aus, die mit heißem Äthanol eluiert wird (etwa 40% des Gemisches). Diese Verbindung ist in verd. Lauge löslich und stellt III dar. Schmp. $285-290^{\circ}$.

$C_8H_6N_2O_2$. Ber. N 17,29. Gef. N 17,13.

Der durch die Säule gelaufene, in Dioxan gelöste Anteil enthält das laugenunlösliche Malonsäure-bis-(pyridinamid-[2])⁸ vom Schmp. 235° .

$C_{13}H_{12}N_4O_2$. Ber. N 21,86. Gef. N 21,63.

3. Verbindung IV

0,5 g 5-Phenyl-2-amino-1,3,4-thiadiazol werden in 30 ml THF gelöst auf etwa -60° gekühlt und C_3O_2 in Äther zugegeben. Beim allmählichen Erwärmen auf 20° scheidet sich ein gelbes Produkt ab, das isoliert und mehrmals mit Äther gewaschen wird. Aus Eisessig farblose Kristalle vom Schmp. $247-250^{\circ}$. Ausb. 90% d. Th.

$C_{11}H_7N_3O_2$. Ber. N 17,14. Gef. N 17,08.

4. 7-Oxo-5-hydroxy-7H-1,3,4-oxadiazolo[3,2-a]pyrimidin

Man löst 1 g 2-Amino-1,3,4-oxdiazol in der Wärme in 50 ml THF und setzt nach Kühlung auf ca. -60° C_3O_2 zu. Bei 20° scheidet sich V (0,6 g) in Form gelber Kristalle ab. Durch Einengen des Filtrates können nochmals 0,6 g erhalten werden. Aus Methanol große Prismen vom Schmp. $212-214^{\circ}$ u. Zers. Ausb. 1,2 g (66,7% d. Th.).

$C_5H_3N_3O_3$. Ber. N 27,45. Gef. N 27,11.

5. 2-Oxo-4-hydroxy-2H-pyrimido[2,1-b]benzoxazol VI

1 g 2-Amino-benzoxazol wird analog dem Versuch 1. mit C_3O_2 umgesetzt. Ausb. 1,3 g (89% d. Th.). Aus Äthanol Plättchen vom Schmp. 265° .

$C_{10}H_6N_2O_3$. Ber. N 13,83. Gef. N 13,67.

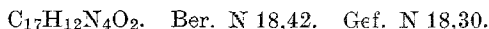
⁸ G. R. Lappin, Q. R. Petersen und C. A. Wheeler, J. Org. Chem. **15**, 377 (1950).

6. *Dienol-1,10: 1,4-bis-(malonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin VII*

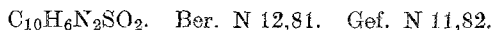
Eine Lösung von 1 g 1,2,3,4-Tetrahydrochinoxalin in 5 ml THF und 40 ml Äther wird auf -60° gekühlt und dann C_3O_2 in geringem Überschuß zugefügt. Nach 2 Stdn. saugt man das Reaktionsgemisch ab und wäscht mit Äther. Ausb. 1,25 g. Der in Lauge lösliche Anteil wird mit Soda ausgezogen und der Soda-Auszug mit verd. HCl neutralisiert. Aus Chlorbenzol gelbe Balken vom Schmp. $273-275^{\circ}$. Ausb. ca. 33% d. Th.

7. *Malonsäure-bis-(indazolamid)*

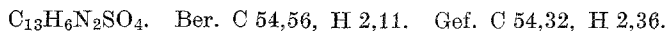
1 g Indazol wird in 40 ml Äther gelöst, diese Lösung auf -60° gekühlt und dazu C_3O_2 gegeben. Nach 4 Stdn. saugt man ab und wäscht die Kristalle mit Äther aus. Aus Äthanol Spieße vom Schmp. 192° . Ausb. 70% d. Th.

8. *Verbindung VIII*

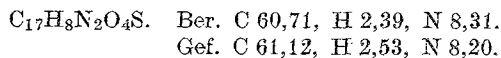
Man löst 1 g 2-Mercapto-benzimidazol in einem Gemisch von 20 ml THF und 10 ml Äther, kühlt auf -70° ab und fügt C_3O_2 zu. Nach Ansteigen der Temp. auf 20° saugt man nach 2 Stdn. die Kristalle ab. Ausb. 100% d. Th. Die Substanz löst sich in verd. NaOH u. Zers. und wird nach Waschen mit Äther direkt der Analyse zugeführt.

9. *Verbindung IX*

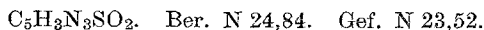
Erhitzt man das Zwischenprodukt VIII wenige Min. in der fünffachen Menge Pyridin, dann fällt IX in gelben Nadeln vom Schmp. 350° an.

10. *Verbindung X*

Bei der Umsetzung von 2-Mercapto-naphthimidazol mit C_3O_2 entsteht vorerst ein labiles Zwischenprodukt (1:1), das beim Erhitzen in Pyridin einerseits wieder 2-Mercapto-naphthimidazol, andererseits X gibt. Die Reinigung erfolgt am besten aus Nitrobenzol. Schmp. $270-275^{\circ}$ u. Zers. Diese Disproportionierung erfolgt nahezu quantitativ.

11. *Verbindung XI*

1 g 1,2,4-Triazol-3(5)-thiol wird in 20 ml THF gelöst und mit 10 ml Äther versetzt. Diese Lösung wird auf ca. -60° gekühlt und dann mit einem Überschuß an C_3O_2 versetzt. Nach dem Erwärmen auf 20° scheiden sich gelbliche Kristalle ab, die mehrmals mit kaltem Äther behandelt werden. Ausb. quantitativ. Jeder Versuch einer weiteren Reinigung führt zur Zersetzung von XI unter Rückbildung der Ausgangsstoffe.



Bei den beschriebenen Versuchen ist immer ein geringfügiger Überschuß an C_3O_2 (1,2 bis 1,3 Mol) eingesetzt worden.