

Synthesen von Heterocyclen, 70. Mitt.:

Über Oxathiine-(1,4)

Von

E. Ziegler und **H. D. Hanus***

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Graz

(Eingegangen am 13. Februar 1965)

Neben einigen Vertretern der Dicarbestyriлоoxathiine werden hochkondensierte Oxathiine-(1,4) aus 4,10-Malonylphenothiazin, 1,9-Malonyl-carbazol bzw. aus Malonyl-2-aminobenzoxazol und -2-aminobenzthiazol synthetisiert.

The syntheses of 1,4-oxathiines from substituted 4-hydroxycarbestyryls is described. Polycyclic 1,4-oxathiines have been obtained from 4,10-malonyl-phenothiazine, 1,9-malonylcarbazole, malonyl-2-aminobenzoxazole, and -2-amino-benzthiazole.

Kürzlich haben *E. Ziegler* und *Th. Kappe*¹ über eine Synthese des Dicumarino- bzw. Dicarbestyriло-oxathiins-(1,4) (VI) aus den entsprechenden Sulfiden (z. B. I) durch H₂O-Abspaltung mit Hilfe von Acetanhydrid in Pyridin berichtet. Den Anstoß zu dieser Publikation¹ gab eine Mitteilung von *Gompper*, *Euchner* und *Kast*², in der ebenfalls die Herstellung des Dicumarino[4,3-*b*;3',4'-*e*]oxathiins-(1,4) beschrieben wird.

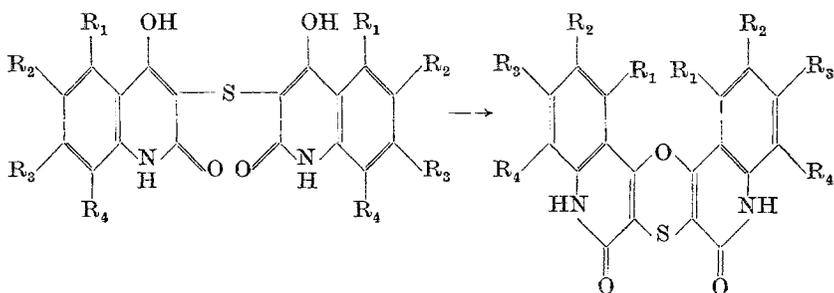
Da solche Oxathiine-(1,4) in den üblichen organischen Lösungsmitteln kaum oder unlöslich sind, schienen sie eventuell als Pigmentfarbstoffe³ interessant. Um genügend Vergleichsmöglichkeiten zu haben, wurden noch chlorierte Carbestyriole und einige höherkondensierte Ringsysteme der vorgezeichneten Reaktionsfolge unterworfen.

* *H. D. Hanus*, Dissertation, Univ. Graz, Sept. 1963.

¹ *E. Ziegler* und *Th. Kappe*, Mh. Chem. **96**, 77 (1965).

² *R. Gompper*, *H. Euchner* und *H. Kast*, Ann. Chem. **675**, 159 (1964).

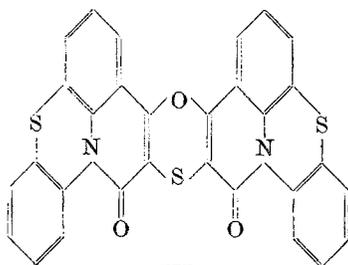
³ Untersuchungen in dieser Richtung sind in der Farbstoffabteilung der J. R. Geigy AG. durchgeführt worden, haben aber zu keinen praktisch verwertbaren Ergebnissen geführt.



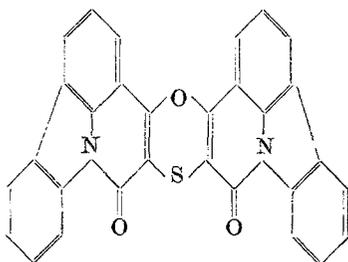
I	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$	VI
II	$R_1 = R_3 = R_4 = H, R_2 = Cl$	VII
III	$R_1 = R_2 = R_4 = H, R_3 = Cl$	VIII
IV	$R_1 = R_2 = R_3 = H, R_4 = Cl$	IX
V	$R_1 = R_2 = Cl, R_3 = R_4 = H$	X

Während die Sulfide II bis V nur in einer Ausbeute von 60—75% d. Th. anfallen, erfolgt ihre Cyclisierung zu den entsprechenden Oxathiinen (VI bis X) quantitativ.

Als Beispiel eines relativ hochkondensierten Produktes sei das aus 4,10-Malonyl-phenothiazin⁴ über sein Sulfid erhältliche Oxathiin-Derivat XI erwähnt. Auf analogem Wege läßt sich aus 1,9-Malonyl-carbazol⁴ die Verbindung XII synthetisieren.



XI

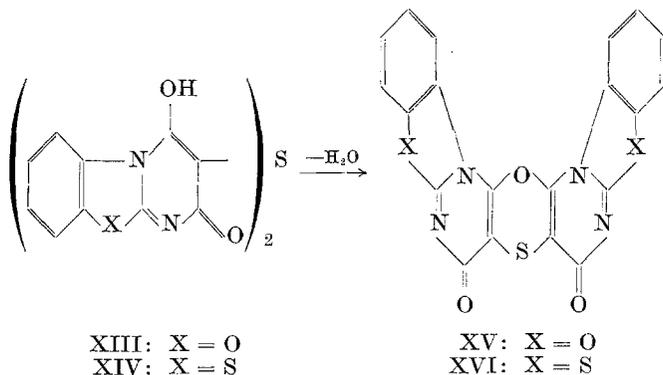


XII

Während XI orangegelb gefärbt ist, stellt XII eine dunkelrote, kristalline Substanz dar.

⁴ E. Ziegler, H. Junek und U. Roßmann, Mh. Chem. **92**, 809 (1961).

Schließlich eignen sich auch 2-Oxo-4-hydroxy-2*H*-pyrimido[2,1-*b*]-benzoxazol (XIII) bzw. -benzthiazol (XIV) als Ausgangsstoffe zur Herstellung gefärbter Oxathiine, wie sie in den Formeln XV und XVI wiedergegeben sind.



Diese wenigen Beispiele zeigen, daß die Einführung von S als Brückenatom in Verbindungen, die den Malonsäurerest cyclisch aufgepfropft enthalten, grundsätzlich möglich ist. Schwierigkeiten treten allerdings bei der Darstellung der Sulfide auf, auch wenn nach *Klosa*⁵ mit S₂Cl₂ gearbeitet wird. Die Sulfide lassen sich dann im allgemeinen leicht cyclisieren. Da die Zwischen- und Endprodukte praktisch in allen Mitteln unlöslich sind, mußten die Rohprodukte der Elementaranalyse zugeführt werden, was mitunter schlechte Ergebnisse bringt.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG, Basel, durchgeführt, für die wir danken.

Experimenteller Teil

1. Bis-(6-chlor-4-hydroxy-carbostyryl-[3])-sulfid (II)

6 g 6-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl werden in 20 ml Dioxan mit 60 ml SOCl₂ 40 Min. zum Sieden erhitzt. Das dabei anfallende gelbe Rohprodukt behandelt man vorerst mit H₂O und Äthanol, dann mit heißem Dimethylformamid (*DMF*), welches die Verunreinigungen herauslöst. Die so gewonnenen farblosen Nadeln (II) sind direkt der Analyse zugeführt worden. Ausb. 70—75% d. Th.; Schmp. über 360°.

C₁₈H₁₀Cl₂N₂O₄S. Ber. S 7,61. Gef. S 7,45.

Durch Erhitzen von 0,7 g II in 15 ml POCl₃ und 4 g P₂O₅ bildet sich nach 3 Stdn. Bis-(4,6-dichlorcarbostyryl-[3])-sulfid. Aus *DMF* feine, hellgelbe Nadeln vom Schmp. 342°.

C₁₈H₈Cl₄N₂O₂S. Ber. Cl 30,96. Gef. Cl 31,10.

⁵ J. *Klosa*, Arch. Pharmaz. **285**, 332 (1952).

2. *Bis-(7-chlor-4-hydroxy-carbostyryl-[3])-sulfid (III)*

Aus 2 g 7-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl in 10 ml Dioxan entstehen mit SOCl_2 Kristalle vom Schmp. über 360° . Ausb. 70—75% d. Th. Aus *DMF* farblose Prismen.

$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Ber. C 51,32, H 2,39. Gef. C 52,01, H 2,48.

3. *Bis-(8-chlor-4-hydroxy-carbostyryl-[3])-sulfid (IV)*

Unter analogen Reaktionsbedingungen bilden sich aus 4 g 8-Chlor-4-hydroxy-carbostyryl und 40 ml SOCl_2 in 15 ml Dioxan fast farblose Kristalle, welche über 360° u. Zers. schmelzen. Ausb. 60% d. Th.

$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Ber. C 51,32, H 2,39. Gef. C 51,91, H 2,64.

4. *Bis-(5,6-dichlor-4-hydroxy-carbostyryl-[3])-sulfid (V)*

0,5 g 5,6-Dichlor-4-hydroxy-carbostyryl und 7,5 ml SOCl_2 in 4 ml Dioxan geben nach 30 Min. 70% d. Th. an noch unreinem V. Aus Benzylalkohol farblose Kristalle vom Schmp. über 360° (u. Zers.).

$\text{C}_{18}\text{H}_8\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Ber. C 44,10, H 1,64. Gef. C 45,22, H 1,97.

5. *2,12-Dichlor-[1,4]-oxathiino[3,2-c : 5,6-c']dichinolin-6,8(5H,9H)-dion (VII)*

1 g II wird in 15 ml Pyridin und 5,5 ml Acetanhydrid 1 Stde. auf 100° erhitzt, dann mit 30 ml H_2O versetzt und nach etwa einer weiteren Stunde das Rohprodukt isoliert. Ausb. quantitativ. Aus *DMF* feine, gelbe Nadeln, die ein Mol Lösungsmittel gebunden enthalten. Schmp. über 360° .

$\text{C}_{18}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$. Ber. C 52,98, H 3,17, N 8,82.
Gef. C 52,95, H 3,17, N 8,84.

6. *3,11-Dichlor-[1,4]-oxathiino[3,2-c : 5,6-c']dichinolin-6,8(5H,9H)-dion (VIII)*

0,5 g Sulfid III geben in 7,5 ml Pyridin mit 2,5 ml Ac_2O in quantit. Ausb. VIII. Feine, hellgelbe Nadeln, die in den üblichen Lösungsmitteln praktisch unlöslich sind. Schmp. über 360° .

$\text{C}_{18}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 53,61, H 2,00, S 7,95.
Gef. C 52,36, H 2,22, S 7,40.

7. *4,10-Dichlor-[1,4]-oxathiino[3,2-c : 5,6-c']dichinolin-6,8(5H,9H)-dion (IX)*

Aus 1 g IV in 15 ml Pyridin und 7,5 ml Ac_2O entsteht nach 1 Stde. bei 100° in quantit. Ausb. IX. Aus Benzylalkohol gelbe Nadeln, die sich um 320° braun färben und über 360° zersetzen.

$\text{C}_{18}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Ber. S 7,95. Gef. S 7,67.

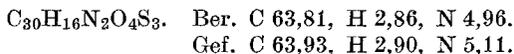
8. *1,2,12,13-Tetrachlor-[1,4]-oxathiino[3,2-c : 5,6-c']dichinolin-6,8-(5H,9H)-dion (X)*

0,3 g V reagieren in 10 ml Pyridin und 6 ml Ac_2O zu X. Ausb. 100% d. Th. Wenig löslich in *DMF* oder Benzylalkohol. Gelbe Nadeln vom Schmp. über 360° (u. Zers.).

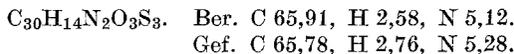
$\text{C}_{18}\text{H}_6\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 45,79, H 1,28, N 5,93.
Gef. C 45,55, H 1,70, N 6,12.

9. *Bis-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,2,1-kl]phenothiazinyl-[2])-sulfid*

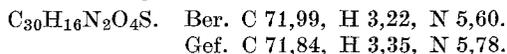
1 g 4,10-Malonyl-phenothiazin⁴ wird durch etwa 10 Min. in 14 ml Dioxan und 12 ml SOCl₂ zum Sieden erhitzt, wobei sehr rasch Lösung eintritt. Nach Entfernen der Lösungsmittel reibt man den Rückstand wiederholt mit Äthanol an. Aus DMF erhält man eine hellgelbe, mikrokristalline Substanz vom Schmp. 298°.

10. *10H,12H-Bis-[1,4]-benzothiazino[2,3,4-ij : 2',3',4'-i'j']-[1,4]-oxathiino[3,2-c : 5,6-c']dichinolin-10,12-dion (XI)*

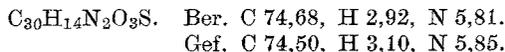
Man erhitzt 0,3 g Bis-(4,10-malonyl-phenothiazin)-sulfid in 4 ml Ac₂O und 10 ml Pyridin 25 Min. zum Sieden. Nach 5 Min. beginnt die Abscheidung eines orangeroten Niederschlages. Ausb. 0,2 g (65% d. Th.). Aus Nitrobenzol Schuppen vom Schmp. 392°. In anderen Lösungsmitteln ist XI vollkommen unlöslich.

11. *Bis-(4,6-dioxo-5,6-dihydro-4H-pyrido[3,2,1-de]carbazoyl-[5])-sulfid*

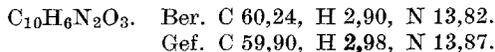
Aus 1,6 g 1,9-Malonyl-carbazol⁴ und 15 ml SOCl₂ in 8 ml Dioxan erhält man nach 20 Min. 0,5 g (29% d. Th.) des Sulfids. Das Rohprodukt wird mit Dioxan bzw. DMF vorbehandelt und dann aus Nitrobenzol kristallisiert. Gelbliche Balken vom Schmp. 341°.

12. *9H,11H-Diindolo-[3,2,1-ij : 3',2',1'-i'j']-[1,4]-oxathiino[3,2-c : 5,6-c']dichinolin-9,11-dion (XII)*

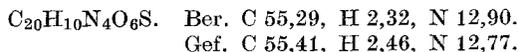
0,3 g Bis-(1,9-malonyl-carbazol)-sulfid geben unter analogen Bedingungen in 10 ml Pyridin mit 4 ml Ac₂O 0,18 g XII (62% d. Th.). Aus Nitrobenzol lange, rote Nadeln vom Schmp. 406°.

13. *2-Oxo-4-hydroxy-2H-pyrimido[2,1-b]benzoxazol⁶*

1,5 g 2-Amino-benzoxazol werden mit 4,5 g Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenolester) 7 Min. auf 130° erhitzt, wobei der Kolbeninhalt kristallin erstarrt. Nach Behandeln mit Aceton kristallisiert man aus Äthanol oder Eisessig um. Farblose Spieße vom Schmp. 265°. Löslich in verd. Lauge. Ausb. 1,6 g (87% d. Th.).

14. *Bis-(2-oxo-4-hydroxy-2H-pyrimido[2,1-b]benzoxazolyl[3])-sulfid (XIII)*

Das Sulfid XIII kann aus 0,8 g Malonyl-2-aminobenzoxazol und 11 ml SOCl₂ in 11 ml Dioxan nach etwa 15 Min. in fast reinem Zustand erhalten werden. Ausb. 0,5 g (57% d. Th.). Aus Nitrobenzol farblose Plättchen vom Schmp. 289°.



15. *3H,5H-Bisbenzoxazolof[3,2-a : 3',2'-a']-[1,4]-oxathiino[3,2-e : 5,6-e']-dipyrimidin-3,5-dion (XV)*

Man schlämmt 0,6 g Sulfid XIII in einem Gemisch von 15 ml Tetrachloräthan und 2 ml Pyridin auf und fügt tropfenweise 1 ml POCl₃ zu. Nach 10 Min. Reaktionszeit wäscht man die anfallenden Kristalle mit Äthanol aus. Praktisch unlöslich in heißem Pyridin und DMF. Aus Nitrobenzol gelbe Balken vom Schmp. 407°. Ausb. 0,35 g (66% d. Th.).

C₂₀H₈N₄O₅S. Ber. C 57,69, H 1,94, N 13,46.
Gef. C 57,89, H 2,08, N 13,52.

16. *2-Oxo-4-hydroxy-2H-pyrimido[2,1-b]benzthiazol⁶*

1 g 2-Amino-benzthiazol wird mit 3 g Malonsäure-bis-(2,4-dichlorphenol-ester) gut vermengt und dann 10 Min. auf 130° erhitzt. Nach Behandeln des Rohproduktes mit kaltem Aceton kristallisiert man aus Eisessig. Farblose Nadeln vom Schmp. 284° (u. Zers.). Ausb. 1,3 g (89% d. Th.).

C₁₀H₆N₂O₂S. Ber. C 55,02, H 2,79, N 12,80.
Gef. C 55,20, H 2,88, N 12,40.

17. *Bis-(2-Oxo-4-hydroxy-2H-pyrimido[2,1-b]benzthiazolyl-[3])-sulfid (XIV)*

Eine Mischung von 0,8 g Malonyl-2-amino-benzthiazol, 11 ml SOCl₂ und 11 ml Dioxan wird 20 Min. zum Sieden erhitzt. Während der Reaktionszeit fällt das Sulfid aus. Ausb. 0,45 g (52% d. Th.). Aus Nitrobenzol oder DMF farblose Nadeln vom Schmp. 272°.

C₃₀H₁₀N₄O₄S₃. Ber. C 51,49, H 2,16, N 12,01.
Gef. C 51,68, H 2,27, N 11,89.

18. *3H,5H-Bisbenzthiazolof[3,2-a : 3',2'-a']-[1,4]-oxathiino[3,2-e : 5,6-e']-dipyrimidin-3,5-dion (XVI)*

a) 0,3 g IV in 4 ml Ac₂O und 10 ml Pyridin geben nach 20 Min. 50—70 mg XVI (18—24% d. Th.).

b) Ein Ansatz in 8 ml Tetrachloräthan, 1 ml Pyridin und 0,6 ml POCl₃ führt ebenfalls zu XVI. Ausb. 0,12 g (41% d. Th.). Aus DMF, Nitrobenzol oder Benzylalkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 372°.

C₂₀H₈N₄O₃S₃. Ber. C 53,56, H 1,80, N 12,49.
Gef. C 53,55, H 1,95, N 12,40.

⁶ H. G. Foraita, Dissertation, Univ. Graz (Jänner 1963).