

WALTER RIED und WOLFGANG MARX¹⁾

Über heterocyclische Siebenringssysteme, VIII²⁾

SYNTHESEN KONDENSIERTER 7-GLIEDRIGER HETEROCYCLEN MIT 1 STICKSTOFF- UND 1 SCHWEFELATOM

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 23. August 1957)

Die Umsetzung von *o*-Amino-thiophenol mit α,β -ungesättigten aromatischen und heterocyclischen Ketonen, β -Ketosäureestern und mit Diketen wird beschrieben.

Siebenringssysteme, die im Ring ein Stickstoff- und ein Schwefelatom enthalten, wurden von F. MAYER und C. HORST³⁾ erhalten, indem sie *o*-Nitro-thiophenol mit β -Chlor-propionsäure zur β -[*(o*-Nitro-phenyl)-mercapto]-propionsäure umsetzten. Durch Reduktion entstand die entsprechende β -[*(o*-Amino-phenyl)-mercapto]-propionsäure, die beim Erhitzen unter Wasserabspaltung den Ring zum cyclischen Säureamid schloß. W. H. MILLS und J. B. WHITWORTH⁴⁾ erhielten das gleiche Siebenringssystem durch Kondensation von *o*-Amino-thiophenol mit α,β -ungesättigten Carbonsäuren. L. K. MUSCHKALO⁵⁾ kondensierte *o*-Amino-thiophenol mit Mesityloxid und mit Methyl- β -bromisobutyl-keton. In beiden Fällen erhielt er das entsprechende heterocyclische Siebenringssystem.

1. UMSETZUNGEN MIT α,β -UNGESÄTTIGTEN KETONEN

In schwach basischem Medium (Piperidin oder Triton B als Kondensationsmittel) findet nur Anlagerung des *o*-Amino-thiophenols an die polarisierte Doppelbindung der ungesättigten Ketone zu den β -[*(o*-Amino-phenyl)-mercapto]-ketonen statt. Diese lassen sich mit Salzsäure unter Wasserabspaltung zwischen der Aminogruppe und der Carbonylgruppe in den 7-gliedrigen Heterocyclus umwandeln. Setzt man aber *o*-Amino-thiophenol-hydrochlorid mit den ungesättigten Ketonen um, so erhält man die gewünschten Siebenringssysteme in einem Schritt.

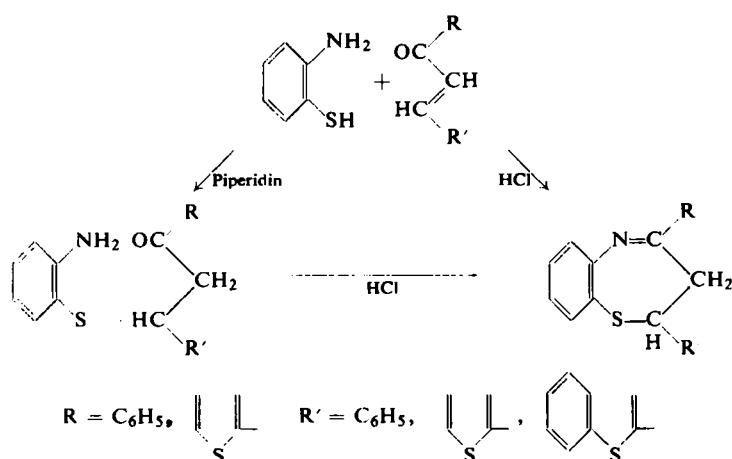
Zum Beweis der Siebenringstruktur lagerten wir am Styryl-[thienyl-(2)]-keton (I, Tab.) Bromwasserstoff an und setzten das erhaltene [β -Brom- β -phenyl-äthyl]-thienyl-keton mit *o*-Amino-thiophenol um. Wir erhielten auf diesem Weg dieselbe Siebenringverbindung, die wir auch durch Umsetzung von I mit *o*-Amino-thiophenol erhalten hatten.

¹⁾ Dissertation. W. MARX, Univ. Frankfurt a. M. 1957.

²⁾ VII. Mitteil.: W. RIED und P. STAHLHOFEN, Chem. Ber. **90**, 828 [1957].

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1415 [1923].

⁴⁾ J. chem. Soc. [London] **1927**, 2738. ⁵⁾ C. 1956, 4435.

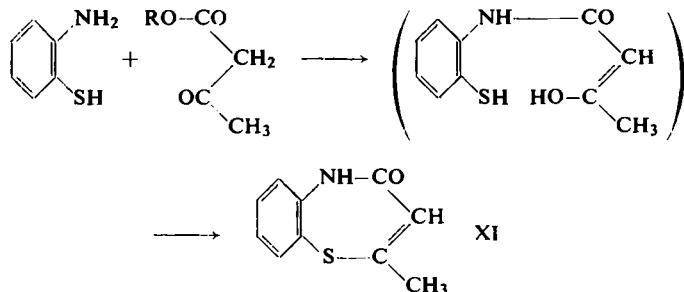


Umsetzungen von α,β -ungesättigten Ketonen mit *o*-Amino-thiophenol

α,β -ungesätt. Keton	Ringoffene Verbindung	Siebenring
I 	II 	III
IV 	nicht isoliert	V
VI 	VII 	VIII
IX 	nicht isoliert	X

2. UMSETZUNG MIT ACETESSIGESTER

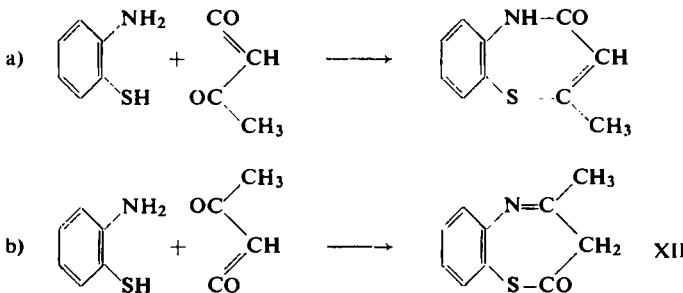
Acetessigester setzt sich mit *o*-Amino-thiophenol zu einem Acetoacetylaminodervat um, dessen Enolform sich sofort mit der Mercaptogruppe unter Wasserabspaltung zu XI cyclisiert.



XI gibt ein Nitrosoderivat. Bei der Hydrierung erhält man die gleiche Verbindung, die W. H. MILLS und J. B. WHITWORTH⁴⁾ aus *o*-Amino-thiophenol und Crotonsäure dargestellt haben; dies beweist ihre Siebenringstruktur.

3. UMSETZUNG MIT DIKETEN

o-Amino-thiophenol kann mit Diketen nach a) oder b) reagieren:

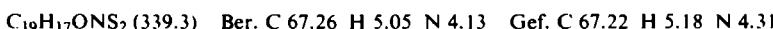


Im 1. Falle müßte das Reaktionsprodukt mit dem vorher beschriebenen, aus *o*-Amino-thiophenol und Acetessigester entstehenden Produkt identisch sein. Das ist aber nicht der Fall. Damit ist bewiesen, daß mit Diketen die Reaktion nach dem Weg b) zum 4-Methyl-6,7-benzo-1-thia-5-aza-cycloheptadien-(4,6)-on-(2) (XII) abläuft.

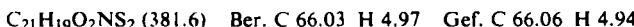
Wir danken dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Unterstützung unserer Arbeit. Frau H. SPIETSCHKA, Fräulein D. DETIG und Herrn M. GEBHARDT danken wir für die Anfertigung der Mikroanalysen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE^{*)}

α-(o-Amino-phenyl)-mercapto-α-phenyl-β-[thenoyl-(2)]-äthan (II): 1.1 g (0.005 Mol) *Styryl-thienyl-(2)-keton (I)* werden in 10 ccm Alkohol heiß gelöst und mit 0.6 g *o-Amino-thiophenol* und 2 Tropfen Triton B auf dem Wasserbad unter Stickstoff rückfließend gekocht. Nach etwa 10 Min. erstarzt der Kolbeninhalt zu einer weißen festen Masse. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man farblose Nadeln. Schmp. 142–143°. Ausb. 1.3 g (82 % d. Th.).



Das *N-Acetyl*derivat von *II* erhält man durch 15 Min. langes Kochen in überschüss. *Acet-anhydrid*. Versetzt man nach 30 Min. mit Wasser, so fällt beim Anreiben eine gelbe Substanz aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 118.5–119.5° schmilzt.

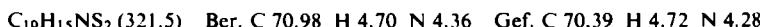


β-Brom-β-phenyl-äthyl-β-[thienyl-(2)-keton: 6.4 g (0.03 Mol) *I* werden in 50 ccm Eisessig gelöst. Unter Außenkühlung leitet man *Bromwasserstoff* bis zur Sättigung ein. Über Nacht wird das Reaktionsgemisch breiig. Man wäscht die abgesaugten, schwach violett schimmernden Kristalle kurz mit Alkohol.

Die Substanz gibt sehr leicht wieder *Bromwasserstoff* ab. Sie schmilzt bei 65° unter *Bromwasserstoff*-abgabe.

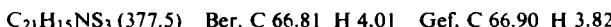
2-Phenyl-4-β-thienyl-(2)-6.7-benzo-1-thia-5-aza-cycloheptadien-(4.6) (III)

a) 1.1 g (0.005 Mol) *I* werden in 10 ccm Alkohol heiß gelöst und mit 0.8 g (0.005 Mol) *o-Amino-thiophenol-hydrochlorid* auf dem Wasserbad unter Einleiten von Stickstoff und unter Rückfluß gekocht. Die Lösung färbt sich gelb; sie scheidet über Nacht im Eisschrank eine gelbe Substanz ab, die abgesaugt und aus Alkohol und Pyridin umkristallisiert wird. Gelbe Kristalle vom Schmp. 136°. Ausb. 0.85 g (53 % d. Th.).

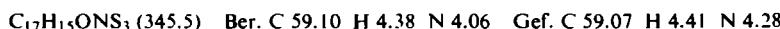


b) 2.5 g (0.02 Mol) *o-Amino-thiophenol* und 5.9 g (0.02 Mol) *β-Brom-β-phenyl-äthyl-β-thienyl-(2)-keton*, gelöst in 40 ccm Alkohol, werden $\frac{1}{2}$ Stde. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschließend wird in einer Stickstoffatmosphäre 1 Stde. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen scheiden sich gelbe Kristalle ab, die aus Alkohol/Pyridin umkristallisiert werden. Schmp. und Misch-Schmp. mit nach a) hergestelltem Produkt: 136°. Ausb. 2.3 g (36 % d. Th.).

2-(2.3-Benzothienyl-(5))-4-β-thienyl-(2)-6.7-benzo-1-thia-5-aza-cycloheptadien-(4.6) (V): Eine Lösung von 0.7 g (0.003 Mol) *α-(2.3-Benzothienyl-(5))-β-[thenoyl-(2)]-äthylen (IV)* und 0.5 g (0.003 Mol) *o-Amino-thiophenol-hydrochlorid* in wenig Alkohol wird analog III a) umgesetzt. Man erhält gelbliche Kristalle vom Schmp. 133°. Ausb. 0.6 g (52 % d. Th.).

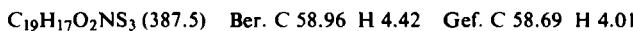


α-(o-Amino-phenyl)-mercapto-α-(thienyl-(2))-β-[thenoyl-(2)]-äthan (VII): Aus 2.3 g (0.01 Mol) *α-(Thienyl-(2))-β-[thenoyl-(2)]-äthylen (VI)* in 15 ccm Alkohol und 1.25 g (0.01 Mol) *o-Amino-thiophenol* analog II. Farblose Nadeln vom Schmp. 116–117°. Ausb. 2.9 g (90 % d. Th.).

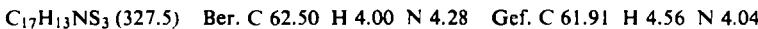


^{*)} Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

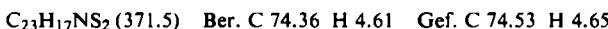
Zur Darstellung des *N*-Acetyl derivats von VII löst man VII heiß in Acetanhydrid und läßt über Nacht stehen. Derbe farblose Kristalle vom Schmp. 97°.



2,4-Di-(thienyl)-(2)-j-6,7-benzo-1-thia-5-aza-cycloheptadien-(4,6) (VIII): Aus 3.96 g (0.018 Mol) VI in 20 ccm Alkohol und 2.5 g *o-Amino-thiophenol-hydrochlorid* analog III. Schwach gelbe, derbe Nadeln vom Schmp. 149°. Ausb. 2.3 g (45.3% d. Th.).

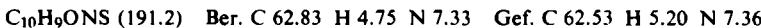


2-/2,3-Benzo-thienyl-(5)-j-4-phenyl-6,7-benzo-1-thia-5-aza-cycloheptadien-(4,6) (IX): 2.7 g (0.01 Mol) α -*2,3-Benzo-thienyl-(5)-j-β-benzoyl-äthylen* (IX) werden in 40 ccm Alkohol heiß gelöst und mit einer Lösung von 1.6 g (0.01 Mol) *o-Amino-thiophenol-hydrochlorid* in 15 ccm Alkohol versetzt. Nach einiger Zeit beginnt Kristallabscheidung. Es wird abgesaugt und mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Gelbliche Kristalle vom Schmp. 146 – 147°. Ausb. 3.4 g (62% d. Th.).



2-Methyl-6,7-benzo-1-thia-5-aza-cycloheptadien-(2,6)-on-(4) (XI): Zu einer siedenden Lösung von 10.0 g *o-Amino-thiophenol* in 100 ccm Xylol gibt man innerhalb einer halben Stunde tropfenweise ein Gemisch aus 12 g (0.09 Mol) *Acetessigester* und 10 ccm Xylol und destilliert innerhalb der nächsten halben Stunde 50 – 60 ccm Xylol ab.

Beim Abkühlen kristallisiert ein Produkt aus, welches abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert wird. Silbergraue Blättchen vom Schmp. 117°. Ausb. 4.3 g (28% d. Th.).



Nitrosoderivat: XI wird in Eisessig gelöst und unter Eiskühlung mit *Natriumnitrit* versetzt. Nach kurzer Zeit beginnt sich eine Substanz abzuscheiden, die aus Alkohol blaßgelbe Nadelchen vom Schmp. 154° bildet.



4-Methyl-6,7-benzo-1-thia-5-aza-cycloheptadien-(4,6)-on-(2) (XII): In einen mit Rückflußkühler, Rührer, Tropftrichter und Stickstoffeinleitungsrohr versehenen Dreihalskolben werden 2.5 g (0.02 Mol) *o-Amino-thiophenol*, heiß gelöst, in 40 ccm absol. Benzol, gegeben. Unter kräftigem Rühren läßt man 1.6 g (0.02 Mol) frisch destilliertes *Diketen*, gelöst in 5 ccm absol. Benzol, zutropfen. Man erwärmt noch 1 Stde. auf dem Wasserbad und röhrt dann bis zum Erkalten. Nach längerem Stehenlassen beginnt Kristallabscheidung. Man saugt ab und erhält aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle weiße Kristalle vom Schmp. 114°. Ausb. 2.1 g (54% d. Th.).

