

Synthesen von N-substituierten o-Methylthioanilinderivaten

Von

O. Hromatka, F. Sauter und P. Stütz

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule, Wien

(Eingegangen am 5. April 1966)

Methylierung von o-Aminothiophenol lieferte o-Methylmercapto-anilin, dessen Tosylat zur Herstellung des Tosylates der N-(o-Methylmercaptophenyl)- β -aminopropionsäure verwendet wurde. Cyclisierung von β -(2'-Methylmercaptodiphenyl)-aminopropionsäure ergab 1-(2'-Methylmercaptophenyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin, dessen Oxim zu 1-(2'-Methylmercaptophenyl)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin reduziert wurde. N-[γ -(4'-Methylpiperazinyl-1')-propyl]-2-methylthiodiphenylamin wurde durch Direktsubstitution von 2-Methylthio-diphenylamin erhalten.

Methylation of o-aminothiophenol gave o-methylmercapto-aniline, the tosylate of which was used for the preparation of N-(o-methylmercaptophenyl)- β -aminopropionic acid tosylate. Cyclization of β -(2'-methylmercapto-diphenyl)-aminopropionic acid yielded 1-(2'-methylmercaptophenyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, the oxime of which was reduced to 1-(2'-methylmercaptophenyl)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. N-[γ -(4'-Methylpiperazino-1')-propyl]-2-methylmercapto-diphenylamine was prepared by direct substitution of 2-methylmercapto-diphenylamine.

Als Ausgangsmaterial für die erste Gruppe der hier beschriebenen N-substituierten o-Methylmercaptoaniline* diente o-Aminothiophenol, das mittels Diazomethan in o-Methylmercaptoanilin (**1**) übergeführt wurde.

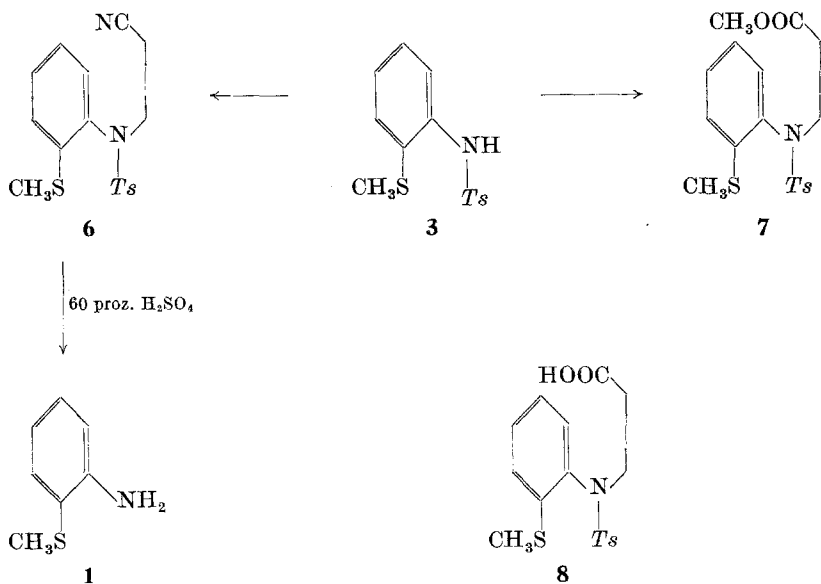
Umsetzung von **1** mit Propiolacton (in Acetonitril) gab N-(o-Methylmercaptophenyl)- β -alanin (**2**); dieses konnte nicht zu 4-Oxo-8-methylmercapto-1,2,3,4-tetrahydrochinolin cyclisiert werden. Mehrfache Nacharbeitung der von A. W. Hofmann¹ gegebenen Vorschrift zur Darstellung

* Nach der IUPAC-Regel C-514 wäre statt -methylmercapto- durchwegs -methylthio- zu lesen.

¹ A. W. Hofmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 1793 (1887).

von **1** (aus o-Aminothiophenol und CH_3J) ergab wechselnde Mengen von o-Methylmercapto-N-methylanilin (**5**) neben **1**. Das Basengemisch ließ sich an Kieselgel G mit Petroläther als Laufmittel gut auftrennen. *Hinsberg*trennung gab die beiden Tosylate **3** und **4**. Die Eigenschaften des aus **4** gewonnenen o-Methylmercapto-N-methylanilins (**5**) stimmten mit denen des von *Kiprianov* und *Pazenko*² beschriebenen überein; Spaltung von **3** mit HCl in Eisessig gab **1**.

Cyanäthylierung von o-Methylmercaptophenyl-p-toluolsulfonamid (**3**) in Dioxan lieferte N-(o-Methylmercaptophenyl)-N-(β -cyanoäthyl)-p-toluolsulfonamid (**6**). Dieses gab beim Versuch einer Verseifung zur entsprechenden Carbonsäure schon durch halbstündiges Erhitzen mit verd. äthanol. NaOH unter β -Eliminierung wieder quantitativ das Tosylat **3** zurück. Beim Versuch einer Hydrolyse von **6** mit 60proz. H_2SO_4 ging die Spaltung noch weiter und lieferte **1**.

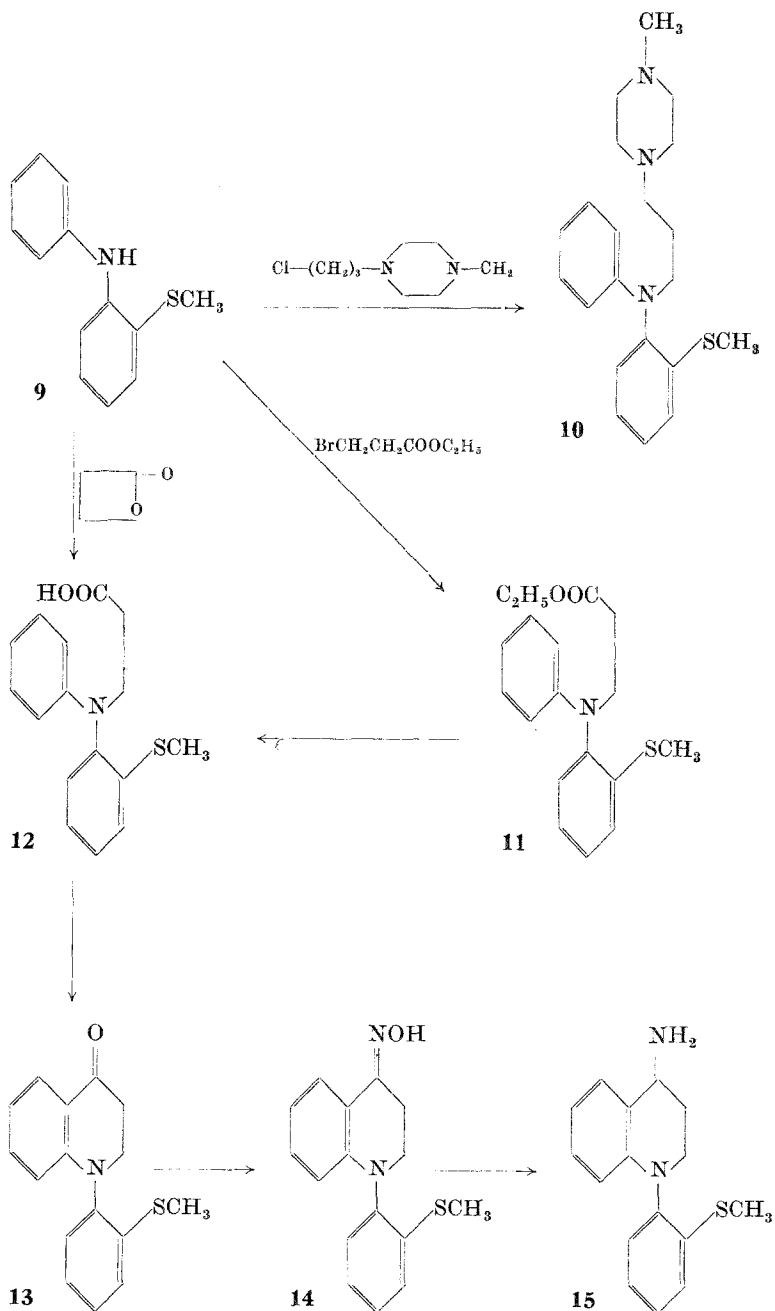


Zur Gewinnung der gewünschten Carbonsäure (**8**) wurde aus **3** und Acrylsäuremethylester N-(o-Methylmercaptophenyl)-N-carbomethoxy-äthyl-p-toluolsulfonamid (**7**) hergestellt und dieses durch 12stdg. Schütteln mit $2n$ - NaOH bei Raumtemperatur zu N-(o-Methylmercaptophenyl)-N-carboxyäthyl-p-toluolsulfonamid (**8**) hydrolysiert.

Die zweite Gruppe der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Verbindungen umfaßt N-substituierte 2-Methylmercapto-diphenylamine sowie

² A. I. *Kiprianov* und Z. N. *Pazenko*, J. Obschtsch. Chim. [USSR] **19**, 1523 (1949).

4-substit. 1-(o-Methylmercaptophenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoline, deren Darstellung im folgenden Formelschema zusammengefaßt ist:



Das als Ausgangsmaterial dienende 2-Methylmercapto-diphenylamin (**9**) wurde nicht durch die bereits beschriebene³ *Ullmann*-Reaktion, sondern durch Methylierung des nach *Gilman*⁴ erhältlichen 2-Mercaptodiphenylamins sowohl mit Dimethylsulfat als auch mit Diazomethan erhalten. Umsetzung von **9** mit NaNH_2 und 1-(γ -Chlorpropyl)-4-methylpiperazin⁵ gab in sehr guter Ausbeute N-[γ -(4'-Methylpiperazinyl-1')-propyl]-2-methyl-mercapto-diphenylamin (**10**).

Da die direkte Reaktion von **9** mit β -Propiolacton und ZnCl_2 nur geringe Ausbeuten an β -(2-Methylmercapto-diphenyl)-amino-propionsäure (**12**) lieferte, wurde **9** zuerst mit β -Brompropionsäureäthylester zu β -(2'-Methylmercapto-diphenyl)-amino-propionsäureäthylester (**11**) umgesetzt und dieser sofort zu **12** hydrolysiert.

Der Ringschluß von **12** zu 1-(2'-Methylmercaptophenyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**13**) erfolgte mittels Polyphosphorsäure; Ringschlußversuche mittels ZnCl_2 -Essigsäureanhydrid bzw. Trifluoressigsäureanhydrid gaben erheblich weniger günstige Resultate. Daß bei der Cyclisierung von **12** tatsächlich **13** — und nicht etwa das ebenfalls denkbare 1-Phenyl-4-oxo-8-methylmercapto-1,2,3,4-tetrahydrochinolin — isoliert wird, ergibt sich aus dem IR-Spektrum des von **13** abgeleiteten Oxims **14**: in ihm fehlt die im IR-Spektrum von **12** auftretende überaus intensive Monosubstitutionsbande bei 695 cm^{-1} vollständig. Durch Reduktion des Oxims **14** wurde schließlich 1-(2'-Methylmercaptophenyl)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (**15**) erhalten.

Experimenteller Teil

Die Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert. Alle Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

o-Methylmercaptoanilin (**1**)

Eine Lösung von 10,0 g in N_2 -Atmosphäre destill. *o*-Aminothiophenol in 30 ml absol. Äther wurde portionsweise in überschüssige eisgekühlte äther. CH_2N_2 -Lösung gegossen. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemp. und Abdest. des Lösungsmittels destillierte *o*-Methylmercaptoanilin praktisch quantitativ bei $115\text{--}120^\circ$ (Luftbadtemp.)/12 Torr.

N-(*o*-Methylmercaptophenyl)- β -alanin (**2**)

Zu 4,5 g **1** und 0,5 g ZnCl_2 (anhydr.) in 4,5 ml Acetonitril wurden 2,8 g β -Propiolacton in 7,5 ml Acetonitril bei Rückflußtemp. innerhalb von 10 Min.

³ M. Sherlock, N. Sperber und D. Papa, U.S. Pat. 2889328; Chem. Abstr. **54**, 411 c (1960).

⁴ H. Gilman, J. B. Honeycut Jr. und R. K. Ingham, J. Org. Chem. **22**, 338 (1957); H. Gilman und J. J. Dietrich, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 380 (1958).

⁵ O. Hromatka, I. Grass und F. Sauter, Mh. Chem. **87**, 702 (1956).

zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde mit Äther verdünnt und mit verd. Ammoniaklösung ausgeschüttelt. Nach Ansäuern auf $p_H = 4$ und Aussalzen mit NaCl fielen 4,2 g N-(2'-Methylmercaptophenyl)- β -alanin vom Schmp. 109–111° aus. Extraktion des Filtrates mit $CHCl_3$ lieferte noch weitere 0,3 g Aminosäure.

$C_{10}H_{13}NO_2S$. Ber. C 56,85, H 6,20, N 6,63.
Gef. C 56,97, H 6,33, N 6,75.

Methylierung von o-Aminothiophenol und Hinsberg-Trennung

100 g techn. o-Aminothiophenol wurden mit 110 g CH_3J kurz unter Rückfluß erwärmt, wobei eine heftige Reaktion einsetzte. Die entstandene Kristallmasse wurde nach Stehen über Nacht bei Raumtemp. mit überschüssiger ca. 2n-NaOH zersetzt und das abgeschiedene Basengemisch mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über K_2CO_3 und Abdestillieren des Äthers gingen bei 115–118°/10 Torr 56 g eines farblosen Öls über. 5,0 g davon wurden in 25 ml Pyridin gelöst und mit 10,0 g Tosylehlorid eine Stde. am heißen Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in verd. HCl gegossen, der Niederschlag mit ca. n-NaOH digeriert, wobei 4,0 g laugeunlösliches Tosylat (4) des o-Methylmercapto-N-methylanilins (5), Schmp. 129–130° (Äthanol), erhalten wurden. Nach Ansäuern des Filtrates fielen 4,0 g Tosylat 3 des o-Methylmercapto-anilins aus; Schmp. 148–150° (Äthanol).

$C_{14}H_{13}NO_2S_2$ (3). Ber. C 57,31, H 5,15, N 4,77.
Gef. C 57,18, H 5,13, N 4,85.
 $C_{15}H_{17}NO_2S_2$ (4). Ber. C 58,60, H 5,57, N 4,55.
Gef. C 58,89, H 5,81, N 4,44.

Das Mengenverhältnis der beiden Reaktionsprodukte hing von der auftretenden Reaktionstemp. ab und verschob sich bei Kühlung zu Gunsten des o-Methylmercaptoanilins.

o-Methylmercaptoanilin (1) aus 3

25,0 g 3 wurden mit 100 ml konz. HCl, 100 ml Eisessig und 40 ml Wasser 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, dann in 2 l Wasser gegossen und alkalisch gemacht. Der Ätherextrakt der ausgeschiedenen Base wurde mit n-NaOH gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers: 9,0 g 1, Sdp. 114°/12 mm.

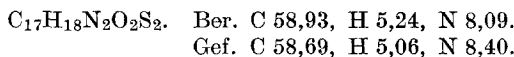
o-Methylmercapto-N-methylanilin (5)

9,4 g 4 wurden mit 40 ml konz. HCl, 40 ml Eisessig und 50 ml Wasser 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde in 1 l Wasser gegossen und die Base wie oben aufgearbeitet. Ausb.: 4,1 g 5 vom Sdp. 125–130° (Luftbadtemp.)/12 mm.

(o-N-Methylmercaptophenyl)-N-(β -cyanoäthyl)-p-toluolsulfonamid (6)

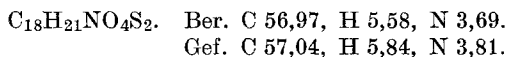
5,0 g o-Methylmercaptophenyl-p-toluolsulfonamid (3) in 15 ml absol. Dioxan wurden mit 3 ml alkohol. Triton B-Lösung und 2 ml Acrylnitril versetzt und 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach einer Zugabe von weiteren 2 ml Acrylnitril wurde nochmals 20 Stdn. auf Rückflußtemp. erhitzt und in überschüssige ca. n-NaOH gegossen: 4,7 g Rohprodukt, nach Umkrist. aus

Isopropylalkohol Schmp. 129—130°. Aus dem Filtrat konnten durch Ansäuern 1,3 g Ausgangsmaterial isoliert werden.



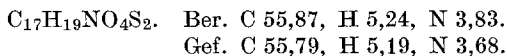
N-(*o*-Methylmercaptophenyl)-*N*-carbomethoxyäthyl-*p*-toluolsulfonamid (7)

8,8 g *o*-Methylmercaptophenyl-*p*-toluolsulfonamid (3) in 25 ml absol. Dioxan wurden mit 5,25 ml alkohol. Triton B-Lösung und 7,7 g Acrylsäuremethylester 40 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Eingießen in ca. 600 ml *n*-NaOH fielen 8,15 g farblose Kristalle aus, nach Umkrist. aus Äthanol Schmp. 120—122°. Durch Ansäuern des Filtrates wurden 2,2 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen.



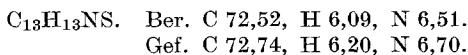
N-(*o*-Methylmercaptophenyl)-*N*-carboxyäthyl-*p*-toluolsulfonamid (8)

16,5 g *N*-(2-Methylmercaptophenyl)-*N*-carbomethoxyäthyl-*p*-toluolsulfonamid (7) wurden mit 80 ml 2*n*-NaOH in 200 ml 80proz. Methanol 16 Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt. Die filtrierte Lösung wurde mit 4*n*-HCl angesäuert und der Niederschlag in 10proz. NaHCO₃-Lösung erwärmt und filtriert. Nach dem Ansäuern fielen 13,8 g 8 aus: farblose Nadeln, Schmp. 142—143,5° (nach Änderung der Kristallform bei ca. 140°).



2-Methylmercapto-diphenylamin (9)

In eine gerührte Lösung von 100 g Phenthiazin in 500 ml absol. Tetrahydrofuran wurden bei 25° in N₂-Atmosphäre 16 g zerkleinertes Li-Metall eingetragen. Nach 80 Min. wurde das Reaktionsgemisch vom Überschuß Li abdekantiert und in 1 l ca. *n*-KOH gegossen. Zur besseren Trennung der Phasen wurde mit 1 l Äther verdünnt und so lange mit ca. *n*-KOH extrahiert, bis eine Probe beim Ansäuern keine Trübung mehr gab. Die vereinigten alkal. Extrakte wurden durch Schütteln mit Äther gereinigt, dann unter Kühlen und Schütteln mit 70 ml Dimethylsulfat in 2 Portionen versetzt und nach 30 Min. Reaktionszeit bei Raumtemp. noch 60 Min. am Wasserbad erhitzt. Über der stets alkal. gehaltenen wäßrigen Phase schied sich ein braunes Öl ab, das mit Äther extrahiert wurde. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Äthers destillierten 85,3 g 9 bei 120—125°/0,2 Torr als gelbliches Öl.



N-[γ-(4'-Methylpiperazinyl)-propyl]-2-methylmercaptodiphenylamin (10)

6,0 g 9 wurden mit 1,8 g fein pulveris. NaNH₂ in 15 ml absol. Toluol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei nach 20 Min. das gelbe Natriumsalz auszufallen begann. Inzwischen wurden 7,5 g 1-(γ-Chlorpropyl)-4-methylpiperazinhydrochlorid in wenig Wasser gelöst, mit 2*n*-KOH bis zur alkal. Reaktion versetzt und die Lösung mit K₂CO₃ gesättigt. Die Base wurde mit Äther extrahiert, die Ätherlösung über K₂CO₃ getrocknet und im Vak. bei

Raumtemp. eingedampft. Anschließend wurde die Base in 15 ml absol. Toluol aufgenommen und im Verlauf von 45 Min. zur Suspension des Natriumsalzes von **9** bei Rückflußtemp. zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, gekühlt, mit Äther verdünnt und mit Wasser zersetzt. Nach mehrfachem Ausschütteln mit verd. HCl wurde der salzsaure Extrakt mit NaOH alkalisch gemacht, wobei 8,95 g graugefärbte Kristalle vom Schmp. 78—84° ausfielen; nach Umkrist. aus *n*-Hexan Schmp. 82—84°.

$C_{21}H_{29}N_3S$. Ber. C 70,94, H 8,22, N 11,82.
Gef. C 71,16, H 7,81, N 11,99.

Dimaleinat: farblose Kristalle, Schmp. 200—204°.

$C_{21}H_{29}N_3S \cdot 2C_4H_4O_4$. Ber. C 59,27, H 6,35. Gef. C 59,30, H 6,35.

*β -(2-Methylmercapto-diphenylamin-*N*)-propionsäure (12)*

1. Über den *β -(2-Methylmercapto-diphenyl)-amino-propionsäure-äthylester (11)*:

10,0 g **9** wurden auf 80° (Innentemp.) erwärmt und eine Suspension von 12,0 g $AlCl_3$ in 25 ml Tetrachloräthan unter magnet. Rühren zugesetzt. Nach Abkühlen auf 50° wurden unter Durchleiten von N_2 20 g *β -Brompropionsäure-äthylester* innerhalb von 20 Min. so zugetropft, daß die Temp. ungefähr konstant blieb. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt, anschließend auf 1 l Eiswasser gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft.

Als Rückstand verblieben 16,0 g grünliches Öl. Dieses wurde in einer Lösung von 15 g NaOH in 100 ml Wasser und 400 ml Methanol 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch eingengt und in einen Überschuß Wasser gegossen. Ausäthern ergab 3,0 g Ausgangsmaterial. Die alkalisch-wäßrige Lösung wurde mit HCl angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Nach Trocknung über $CaCl_2$ 6,7 g **12**, Schmp. 99—107°. Destillation bei 170—180° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr ergab ein farbloses Öl, das beim Stehen zu farblosen Kristallen erstarrte, Schmp. 101—106°. (Nach Umfällen aus Benzol—Petroläther Schmp. 107—109°).

$C_{16}H_{17}NO_2S$. Ber. C 66,87, H 5,96, N 4,87.
Gef. C 66,91, H 6,02, N 4,93.

2. Direkt mittels Propiolacton:

4,35 g **11** wurden bei 140° (Innentemp.) mit 0,5 g wasserfr. $ZnCl_2$ versetzt, und zu dem magnet. gerührten Gemisch 1,75 g Propiolacton innerhalb von 10 Min. so zugetropft, daß die Innentemp. nicht über 165° anstieg. Dann wurde noch 3 Stdn. auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther verdünnt und **12** mit verd. NaOH ausgeschüttelt. Die alkal. Lösung wurde mit Aktivkohle gereinigt, mit verd. HCl angesäuert und ausgeäthert. Destillation des Rohproduktes bei 170—180° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr gab 0,6 g reines **12**.

1-(2'-Methylmercaptophenyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (13)

5,6 g **12** in 20 ml Xylol wurden mit einer Mischung von 30 ml H_3PO_4 und 60 g P_2O_5 3 Stdn. am kochenden Wasserbad unter gelegentlichem Umschütteln erhitzt. Dann wurde in ca. 1 l Wasser gegossen, mit Äther extrahiert und das Ausgangsmaterial durch Ausschütteln mit *n*-NaOH entfernt. Trocknen über

Na_2SO_4 und Abdestillieren des Äthers lieferte 4,1 g gelbes Öl, das langsam kristallisierte. Nach Umkrist. aus n-Hexan 3,25 g gelbe Kristalle vom Schmp. 103—107°. Analysenreines Produkt wurde nach Destillation einer kleinen Probe bei 130—140° (Luftbadtemp.)/ 10^{-3} Torr in gelbl. Kristallen vom Schmp. 108—109° erhalten.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOS}$. Ber. C 71,34, H 5,61, S 11,90.

Gef. C 71,47, H 5,46, S 11,78.

1-(2'-Methylmercaptophenyl)-4-hydroximino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (14)

4,4 g **13** wurden in 30 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 2,2 g Hydroxylaminhydrochlorid in 4 ml Pyridin und 2 ml Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Verdünnen in der Hitze mit Wasser bis zur ersten Trübung und langsames Abkühlen gab 4,5 g rötliche Kristalle, die säulenchromatographisch über Al_2O_3 (stand.) mit CHCl_3 als Elutionsmittel gereinigt wurden. Ausb. an so gereinigtem Produkt (Schmp. 173—175°) 3,75 g; Schmp. nach Umkrist. aus verd. Äthanol 175—176°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$. Ber. C 67,58, H 5,67, S 11,27.

Gef. C 67,72, H 5,52, S 11,34.

1-(2'-Methylmercaptophenyl)-4-amino-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (15)

In eine heiße Lösung von 4,6 g **14** in 400 ml Äthanol wurden 250 g 2,5 proz. Na-Amalgam eingetragen und im Verlaufe von 1 Stde. 50 ml Eisessig bei Rückflußtemp. zugetropft. Nach einer weiteren Stunde Erhitzen unter Rückfluß wurde vom Hg abdekantiert und ein Großteil des Alkohols abdestilliert. Nach Verdünnen mit ca. 500 ml Wasser wurde die entstandene Trübung durch Schütteln mit Äther entfernt. Die klare wäßrige Lösung wurde mit KOH bis zur alkal. Reaktion versetzt und mit K_2CO_3 gesättigt. Die ölige Base wurde mit Äther extrahiert und über K_2CO_3 getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers destillierten 2,1 g **15** bei 160—170° (Luftbadtemp.)/ 10^{-3} Torr als gelbliches Öl.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$. Ber. C 71,07, H 6,71. Gef. C 71,19, H 6,71.

Maleinat: aus Aceton—Äther farblose Kristalle, Schmp. 176° (Zers.).