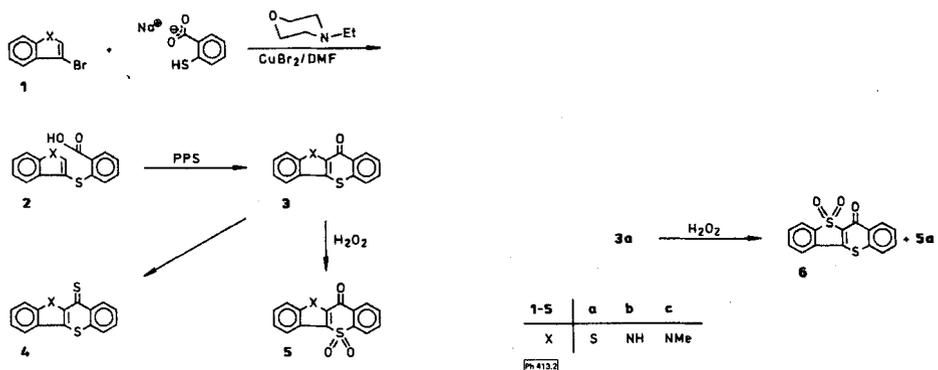


In Anlehnung an eine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-Benzo[b]thienyl-anthranilsäure⁷⁾ gelang es nun durch Umsetzung von 3-Bromthiophen⁸⁾ (**1a**) mit Natriumthiosalicilat in DMF in Gegenwart von CuBr₂ und N-Ethylmorpholin die 3-Benzo[b]thienyl-thiosalicylsäure (**2a**) darzustellen. **2a** cyclisierte beim Erhitzen in PPS zum [1]Benzothieno[3,2-b]thiochromon (**3a**).



In gleicher Weise konnten, ausgehend von 3-Bromindol⁹⁾ (**1b**) und 3-Brom-1-methylindol (**1c**), über die 3-Indolyl-thiosalicylsäuren **2b** und **2c** die noch nicht beschriebenen Thiochromono[3,2-b]indole **3b** und **3c** dargestellt werden. Durch Erhitzen mit dem Tetraphosphordecasulfid-Pyridin-Addukt in Toluol ließ sich der Carbonyl-Sauerstoff in **3a** und **3c** gegen Schwefel unter Bildung der Thione **4a** und **4c** austauschen. Die Thionierung von **3b** zu **4b** gelang jedoch erst durch Verwendung von Lawesson-Reagens: [2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-2,4-dithio-1,3,2,4-dithiadiphosphetan]¹⁰⁾. Durch Oxidation von **3** mit H₂O₂ in Eisessig wurden die Thiochromon-S,S-dioxide **5** erhalten. Im Falle von **3a** wird jedoch überwiegend das Thiophen-S,S-dioxid **6** gebildet. Das Produktgemisch **5a/6** ließ sich durch Behandeln mit Benzol, in dem **6** unlöslich ist, leicht trennen.

Tab. 1: Spektroskopische Daten von 2-6

	¹ H-NMR ([D ₆] DMSO); δ (ppm)	IR (KBr); ν̄ (cm ⁻¹)	UV (MeOH) λ _{max} : nm (log ε)
2a	6.2–6.6, (m, 1H, arom.), 6.9–7.6 (m, 5H, arom.), 7.6–8.1 (m, 2H, arom.), 8.31 (s, 1H, CH), 13.4 (s, 1H, OH, br.)	1675 (CO), 2500–2900 (OH)	218 (4.60), 252 (4.11), 293 (3.75), 302 (3.86)
2b	6.5–6.8 (m, 1H, arom.), 6.8–8.0 (m, 8H, arom.), 7.70 (d, 1H, CH, J = 2), 11.69 (d, 1H, NH, J = 2), 13.2 (s, 1H, OH, br.)	1680 (CO), 2500–3000 (OH), 3410 (NH)	217 (4.72), 260 (4.09), 278 (3.94), 289 (3.87), 318 (3.66)

Fortsetzung Tab. 1

	$^1\text{H-NMR}$ (D_6DMSO); δ (ppm)	IR (KBr); $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})	UV (MeOH) λ_{max} : nm (log ϵ)
2c	3.88 (s, 3H, CH_3), 6.5–6.8 (m, 1H, arom.), 6.9–8.0 (m, 8H, arom.), 7.71 (s, 1H, CH), 13.0 (s, 1H, OH, br.)	1670 (CO), 2500–3000 (OH)	218 (4.72), 268 (4.05), 285 (3.92), 295 (3.90), 321 (3.69)
3a	7.3–8.1 (m, 7H, arom.), 8.2–8.5 (m, 1H, arom.)	1620 (CO), 1590 (C=C)	235 (4.33), 282 (4.49), 306 (4.12), 381 (3.89)
3b ^a	7.1–8.1 (m, 7H, arom.), 8.5–8.7 (m, 1H, arom.), 12.54 (s, 1H, NH)	1610 (CO), 1585 (C=C), 3180 (NH)	231 (4.57), 272 (4.31), 284 (4.36), 322 (4.32), 393 (4.00)
3c ^b	4.38 (s, 3H, CH_3), 7.1–8.0 (m, 7H, arom.), 8.6–8.9 (m, 1H, arom.)	1610 (CO), 1585 (C=C)	231 (4.44), 287 (4.35), 323 (4.30), 400 (3.87)
4a	7.4–8.3 (m, 7H, arom.), 8.8–9.1 (m, 1H, arom.)	1020 (CS), 1585 (C=C)	225 (4.24), 248 (3.97), 259 (4.00), 322 (3.78), 349 (3.81), 454 (3.98), 462 (3.96)
4b ^a	7.1–8.3 (m, 7H, arom.), 9.1–9.4 (m, 1H, arom.), 12.12 (s, 1H, NH)	1010 (CS), 1610 (C=C), 3300 (NH)	214 (4.51), 248 (4.39), 308 (4.10), 352 (4.16), 392 (3.94), 445 (4.09), 470 (4.41)
4c ^b	4.44 (s, 3H, CH_3), 7.0–7.9 (m, 7H, arom.), 9.0–9.3 (m, 1H, arom.)	1020 (CS), 1605 (C=C)	220 (4.51), 253 (4.40), 319 (4.12), 356 (4.09), 395 (4.07), 481 (4.20)
5a	7.6–8.5 (m, 8H, arom.)	1155, 1300 (SO_2), 1655 (CO)	203 (4.44), 264 (3.89), 333 (3.97)
5b	7.2–8.4 (m, 8H, arom.), 13.42 (s, 1H, NH)	1150, 1290 (SO_2), 1655 (CO), 3280 (NH)	211 (4.57), 241 (4.26), 345 (4.06)
5c ^b	4.25 (s, 3H, CH_3), 7.3–8.5 (m, 8H, arom.)	1145, 1290 (SO_2), 1660 (CO)	211 (4.57), 244 (4.26), 250 (4.26), 346 (4.09)
6	7.5–8.1 (m, 7H, arom.), 8.2–8.4 (m, 1H, arom.)	1150, 1300 (SO_2), 1615 (CO)	212 (4.46), 252 (4.10), 261 (4.10), 291 (4.43), 327 (3.97), 362 (3.76)

^a) Die Aufnahme des UV-Spektrums erfolgte in Dioxan.

^b) Die Aufnahme des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums erfolgte in CDCl_3 .

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop (unkorr.); *Elementaranalysen*: Analytische Abteilung des Instituts für Pharmazie, FU Berlin; *MS*: CH-7A Varian MAT; den angegebenen Molpeaks liegen die auf das Hauptisotop bezogenen Atommassen zugrunde; *¹H-NMR*: Bruker WP-60; *IR*: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297; *UV*: Beckman DB-G und DK 1A.

3-Brom-1-methylindol (1c)

Zu einer auf -5° gekühlten Lösung von 0.1 mol 1-Methylindol in 100 ml Pyridin läßt man unter Rühren die Lösung von 0.1 mol Pyridinhydrobromidperbromid in 100 ml Pyridin so zutropfen, daß die Temp. des Reaktionsgemisches 0° nicht überschreitet (Dauer ca. 5 h). Man gießt in kalten Et_2O , saugt ab, wäscht die etherische Lösung mehrmals mit kalter 3N-HCl, dann mit kalter 5proz. NaHCO_3 -Lösung und schließlich mit H_2O neutral. Nach Trocknen über MgSO_4 wird das Lösungsmittel vorsichtig i. Vak. abdestilliert und der Rückstand sc gereinigt (Säule: \varnothing 25 mm, Länge 30 cm; 50 g Kieselgel Woelm, Korngröße 63–200 μm , Schüttdichte ca. 0.5 g/ml; aufgetragene Menge: ca. 500 mg; Fließmittel: Et_2O /Petrolether (1 + 1); Fraktionen ca. 20 ml (1 Tropfen/s); zur Analyse wurde Fraktion 8 benutzt). Fast farbloses Öl**. Ausb.: 81 % d.Th. $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}$ (210.1). Gef. 209 (ms). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 3.66 (s, 3H, N- CH_3), 6.97 (s, 1H, H-2), 7.0–7.3 (m, 3H, arom.), 7.4–7.6 (m, 1H, arom.).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 2-Hetarylmercaptobenzoensäuren 2 (AAV 1)

Eine Mischung von 0.13 mol **1**, 0.2 mol Natriumthiosalicylat, 20 ml N-Ethylmorpholin und 2.5 g CuBr_2 in 100 ml DMF wird unter Rühren 3 h rückfließend erhitzt. Durch Zusatz von 3N-NaOH wird stark alkalisch gemacht und heiß abgesaugt. Das Filtrat wird mit 3N-HCl angesäuert. Das ölige Produkt wird allmählich fest. Man saugt ab und wäscht neutral. Verunreinigungen an Dithiosalicylsäure werden durch Behandeln mit kalter 10proz. NaHCO_3 -Lösung entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Thiochromone 3 (AAV 2)

4 mmol **2** werden mit 50 g PPS 3 h bei der jeweils angegebenen Temp. (s. Tab. 2) unter Rühren erhitzt. Unter Kühlung wird anschließend mit Eis/Wasser zersetzt, durch Zusatz fester Soda abgepuffert (pH ca. 6) und abgesaugt. Man suspendiert in Wasser, alkalisiert mit 3N-NaOH, saugt ab und wäscht neutral.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Thionierung der Thiochromone 3 (AAV 3)

Methode A: 1 mmol **3**, in 100 ml Toluol gelöst, wird mit 1.2 mmol P_4S_{10} -Pyridin-Addukt versetzt und 6 h unter Rühren zum Sieden erhitzt. Es wird heiß abgesaugt, das Toluol abdestilliert und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert.

Methode B: 1 mmol **3** und 0.6 mmol Lawesson-Reagens werden in 150 ml Toluol 1.5 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit EtOH gewaschen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation der Thiochromone 3 (AAV 4)

1 mmol **3**, in der notwendigen Menge Eisessig in der Siedehitze gelöst, wird tropfenweise mit 1 ml 30proz. H_2O_2 versetzt und 2 h unter Rühren bei 100° (Badtemp.) gehalten. Nach dem Erkalten wird abgesaugt.

** **VORSICHT**: Beim Versuch rohes **1c** i. Hochvak. zu destillieren, trat eine plötzliche Verpuffung ein.

Tab. 2: Eigenschaften und physikalische Daten

Substanz Summenformel (Mol.-Masse Ber.) M ⁺ (ms) Gef.	Eigenschaften (Ausbeute % d. Th.)	Schmp. ^o (Lösungs- mittel) AAV (Badtemp.)	Ber. C H N	Gef.
2a C ₁₅ H ₁₀ O ₂ S ₂ (286.4) 286	fast farblose Kristalle (52)	234–236 (EtOH) 1	62.9 3.52	62.3 3.28
2b C ₁₅ H ₁₁ NO ₂ S (269.3) 269	fast farblose Kristalle (63)	242–245 (EtOH/H ₂ O) 1	66.9 4.12 5.2	66.5 3.97 5.2
2c C ₁₆ H ₁₃ NO ₂ S (283.4) 283	fast farblose Kristalle (38)	243–244 (EtOH/H ₂ O) 1	67.8 4.62 4.9	67.4 4.54 4.9
3a^a C ₁₅ H ₈ OS ₂ (268.4) 268	gelbe Kristalle (73)	212–213 (EtOH) 2 (150°)	67.1 3.00	66.9 2.68
3b C ₁₅ H ₉ NOS (251.3) 251	gelbe Kristalle (73)	330–331 (Dioxan/H ₂ O) 2 (110°)	71.7 3.61 5.6	71.2 3.22 5.5
3c C ₁₆ H ₁₁ NOS (265.3) 265	goldgelbe Kristalle (66)	165 (EtOH) 2 (85°)	72.4 4.18 5.3	72.1 3.81 5.2
4a^b C ₁₅ H ₈ S ₃ (284.4) 284	schwarzbraune Nadeln (67)	207–208, 212–213 (EtOH) 3A	63.4 2.84	63.3 2.53
4b C ₁₅ H ₉ NS ₂ (267.4) 267	rotbraune Kristalle (75)	302–303 (EtOH) 3B	67.4 3.39 5.2	67.2 3.32 5.1
4c C ₁₆ H ₁₁ NS ₂ (281.4) 281	braune Nadeln (72)	171–173 (EtOH) 3A	68.3 3.94 5.0	68.0 3.65 4.8

Fortsetzung Tab. 2

Substanz Summenformel (Mol.-Masse Ber.) M. + (ms) Gef.	Eigenschaften (Ausbeute % d. Th.)	Schmp. ^o (Lösungs- mittel) AAV	Ber.: C H N	Gef.:
5a C ₁₅ H ₈ O ₃ S ₂ (300.4) 300	gelbe Kristalle (23)	241–242 (EtOH) 4	60.0 2.68	59.7 2.33
5b C ₁₅ H ₉ NO ₃ S (283.3) 283	gelbe Kristalle (55)	300–302 (EtOH) 4	63.6 3.20 4.9	63.4 2.85 5.0
5c C ₁₆ H ₁₁ NO ₃ S (297.3) 297	hellgelbe Kristalle (34)	232 (AcOH) 4	64.6 3.73 4.7	64.4 3.53 4.6
6 C ₁₅ H ₈ O ₃ S ₂ (300.4) 300	hellgelbe Kristalle (50)	324–325 (EtOH) 4	60.0 2.68	59.5 2.38

a) Lit.²⁾: Schmp. 206–207°

b) Lit.²⁾: Schmp. 196–197°

Literatur

- Teil der geplanten Dissertation *D. Hölscher*, FU Berlin.
- D.B.J. Easton, D. Leaver und D.M. McKinnon, *J. Chem. Soc. C* 1968, 642.
- F. Bossert, *Tetrahedron Letters* 1968, 4375, 4377.
- a) K.v. Auwers, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 393, 352 (1912);
b) P. Friedländer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 39, 1060 (1906);
c) N.D. Heindel, V.B. Fish, M.F. Ryan und A.R. Lepley, *J. Org. Chem.* 32, 2678 (1967).
- K. Görlitzer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 308, 272 (1975).
- K. Görlitzer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 308, 700 (1975).
- E.F. Elslager, N.F. Haley, J.R. McLean, D. Potoczak, H. Veloso und R.H. Wheelock, *J. Med. Chem.* 15, 61 (1972).
- G. Komppa, *J. Prakt. Chem.* 122, 326 (1929).
- K. Piers, C. Meinmaroglou, R.V. Jardine und R.K. Brown, *Can. J. Chem.* 41, 2399 (1963).
- B.S. Pedersen, S. Scheiby, N.H. Nilsson und S.O. Lawesson, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 87, 223 (1978).