

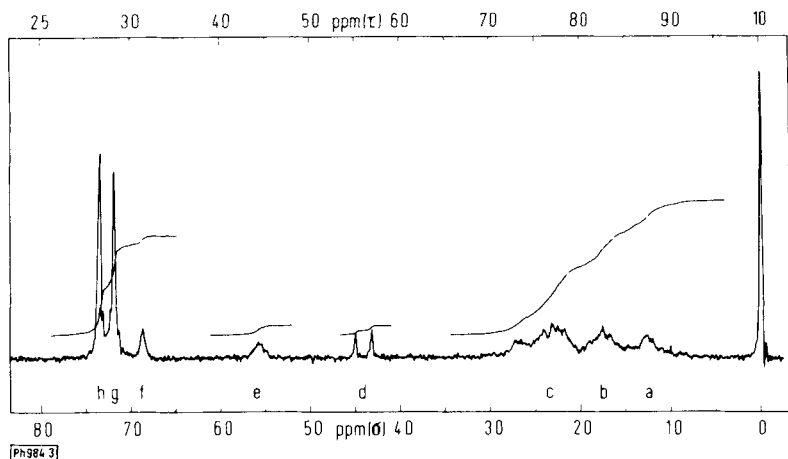


Abb. 3: NMR-Spektrum von XII, gemessen in CCl_4 .

Anschrift: Prof. Dr. H. J. Roth, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26.

[Ph 984]

R. Neidlein und H. Seel

Arzneimittelsynthetische Untersuchungen mit Thionaphthen-3-aldehyd¹⁾

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität (TH) Karlsruhe
(Eingegangen am 28. Dezember 1970)

Es werden Umsetzungen des Thionaphthen-3-aldehyds mit CH-aciden Verbindungen in Acetanhydrid und in Benzol als Lösungsmittel beschrieben.

Syntheses with Thionaphthene-3-aldehyde

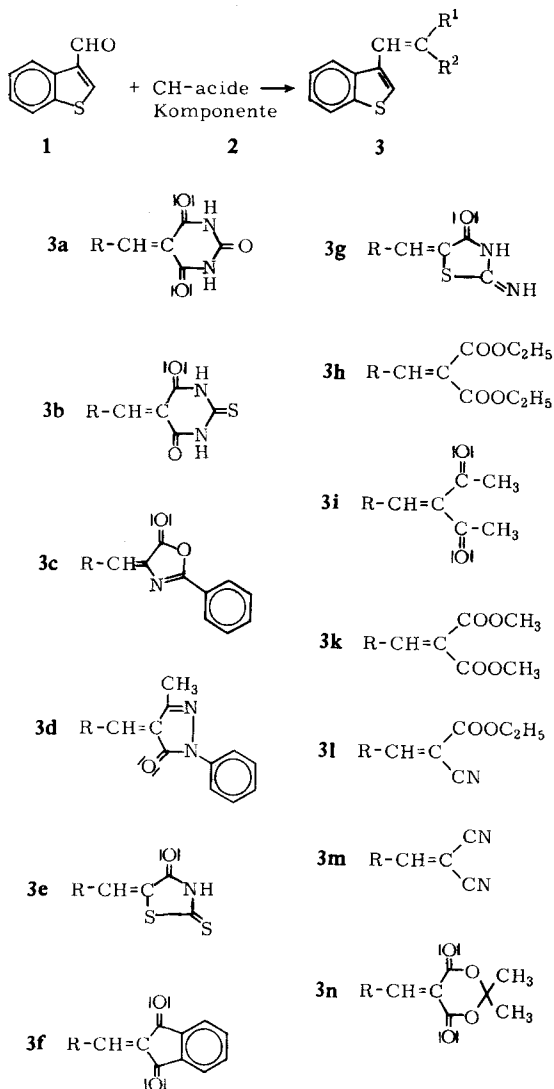
Reactions of thionaphthene-3-aldehyde with CH-acidic substances in acetic anhydride and in benzene are described.

Im Rahmen von synthetischen Untersuchungen über Thionaphthen und seine Derivate benötigten wir Ausgangsverbindungen, die durch Umsetzungen des Thionaphthen-3-aldehyds (1) mit CH-aciden Verbindungen zugänglich waren. Wir bedienten uns hierbei einer Methode, die von Eiden²⁾ beschrieben worden ist; nach

1 Diplomarbeit 1970, Universität Karlsruhe.

2 F. Eiden, Arch. Pharmaz. 65, 404 (1960).

dieser werden Thionaphthen-3-aldehyd in Acetanhydrid mit den eingesetzten CH-aciden Verbindungen eine bis mehrere Stunden zum gelinden Sieden erhitzt. Auf diesem Wege wurden nachfolgende Verbindungen dargestellt:

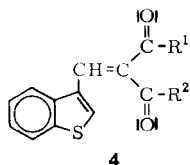


Die UV-Spektren der Substanzen wurden in Tabelle 1 nach Lage der ersten Absorptionsmaxima angeordnet; die ersten Anregungsenergien wurden nach einer bekannten Gleichung berechnet:

Tabelle 1: Absorptionsmaxima und Anregungsenergien der Verbindungen 3 a – 3 n

Verbindungen	Wellenlänge nm	Anregungsenergie (kcal/Mol)
3 b	418	68,5
3 f	403	71,0
3 e	400	71,4
3 c	398	71,8
3 a	395	73,7
3 d	388	74,3
3 n	385	75,3
3 g	380	76,6
3 m	373	78,3
3 l	365	85,4
3 i	335	86,6
3 k	330	87,0
3 h	329	95,6

Zunächst ist zu erkennen, daß die Verschiebung der Lage des ersten Absorptionsmaximums vom sichtbaren in den UV-Bereich parallel mit einer Verkleinerung des konjugierten π -Elektronensystems verläuft. Dies sieht man deutlich, wenn man zunächst einmal nur diejenigen Moleküle betrachtet, die die folgende allgemeine Struktur **4** besitzen:



Es hängt also von den Resten R^1 und R^2 ab, wo das erste Absorptionsmaximum liegt.

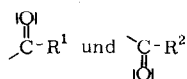
5-(Thionaphthen-3-methin-)-thiobarbitursäure (**3 b**) hat die längstwellige Absorption bei 418 nm. Dies erklärt sich einmal aus der cyclischen Verknüpfung der Reste R^1 und R^2 , aus der Kopplung der π -Bindung der $C=S$ -Gruppe über die p-Elektronen der beiden NH-Gruppen sowie aus der schwächeren und daher leichter anregbaren $C=S$ -Doppelbindung.

2-(Thionaphthen-3-methin)-indandion-1,3, (**3 f**) ist jene Verbindung mit einer Absorption bei 403 nm, die mit dem ausgedehnten planaren π -Elektronensystem des konjugierten Benzolkerns zu erklären ist, hierauf folgen 5-(Thionaphthen-3-methin)-barbitursäure (**3 a**), das anstatt der $C=S$ -Gruppe die $C=O$ -Gruppe mit der kräftigeren

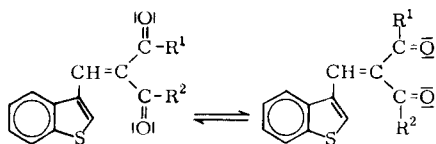
und daher geringer anregbaren C=O-Doppelbindung enthält, dann Thionaphthen-3-methin-meldrumsäure (3 n), das zwar noch die Reste R^1 und R^2 cyclisch verknüpft enthält, jedoch nicht mehr über ein vollständig cyclisches π -Elektronensystem verfügt. In der Nachbarschaft zu den beiden C=O-Gruppen stehen nur noch zwei Sauerstoffatome mit ihren p-Elektronen, die das π -System nur gering erweitern. Die cyclische Struktur begünstigt wahrscheinlich die Wechselwirkung zwischen den π -Elektronen der C=O-Doppelbindung und den p-Orbitalen der Sauerstoffatome.

Bei den folgenden Verbindungen sind R^1 und R^2 nicht mehr verknüpft. Der cyclische, ausgesprochen planare Bau der Moleküle — Substanz 3 n stellt eine Ausnahme dar —, der die Wechselwirkung der π -Elektronen begünstigt, existiert nicht mehr. Die Absorptionen der Verbindungen 3 i, 3 k und 3 h liegen daher im UV-Bereich. Die Verbindungen erscheinen farblos. Die Abstufung der ersten Absorptionsmaxima bei diesen Verbindungen ist wahrscheinlich auf sterische Effekte zurückzuführen.

In jenen Verbindungen, in denen die Reste R^1 und R^2 nicht cyclisch verbunden sind, sondern frei in den Raum ragen, findet eine Rotation der Reste



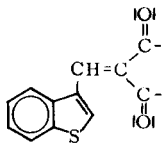
um die Einfachbindung statt. Eine Wechselwirkung der π -Elektronen der C=C- π -Bindung und der beiden C=O- π -Bindungen ist nur in folgenden um 180° verschiedenen planaren Lagen möglich:



Diese Rotation wird bei Thionaphthen-3-methin-acetyl-aceton (3 i) mit den kleinen Resten $R^1 = R^2 = -\text{CH}_3$ weniger behindert als bei den größeren Resten $R^1 = R^2 = -\text{OCH}_3$; in Verbindung 3 k bzw. $R^1 = R^2 = -\text{OCH}_2\text{CH}_3$ im Molekül 3 h. Die Einstellung der Wechselwirkungskonformation kann somit in Substanz 3 i häufiger erfolgen als bei 3 k und 3 h.

Die Tatsache, daß das erste Absorptionsmaximum von 3 k bei längeren Wellen liegt als bei 3 h widerspricht der Regel, daß Alkylgruppen eine bathochrome Verschiebung der Absorptionsmaxima um 3 — 10 nm pro Alkylgruppe verursachen, wenn sie direkt an die chromophore Gruppe gebunden sind. Die Umkehrung dieser Regel deutet darauf hin, daß dieser „Alkyleffekt“ durch einen anderen stärkeren Effekt aufgehoben wird. Dieser Effekt dürfte — wie erwähnt — mit größter Wahrscheinlichkeit sterischer Natur sein.

Einer Diskussion bedarf noch die gelbe Farbe der Verbindungen 3 l und 3 m. Die Gruppierung



trägt sicherlich nicht allein zur Farbigkeit bei, während dies bei den C=O-analogen CN-Gruppen der Fall sein dürfte. Möglicherweise sind die Gründe in folgenden Tatsachen zu finden:

Die Überlappung der C=C- π -Elektronen und der CN- π -Elektronen erfolgt bei Rotation wegen der Dreifachbindung der CN-Gruppe alle 90° , während dies bei der C=O-Gruppe mit der Zweifachbindung nur alle 180° der Fall ist.

Dem Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie, Bad Godesberg, danken wir sehr für die Förderung unserer Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind nicht korrigiert, die spektroskopischen Daten wurden mit dem Zeiss-Spektralphotometer erhalten; Elementaranalysen wurden mit den Mikroautomaten von Heraeus und Coleman sowie im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, Kronach/Oberfranken, ausgeführt.

3-Chlormethylthionaphthen:

In eine heftig gerührte Mischung aus 97,0 g (1,2 Mol) einer 37proz. Formaldehydlsg., 97 ml (1,1 Mol) konz. Salzsäure und 130,3 g (0,97 Mol) Thionaphthen wird ein kräftiger HCl-Strom eingeleitet bis die Mischung gesättigt ist. Während dieser Zeit steigt die Temperatur der Mischung auf 65° . Diese Temperatur wird 1 Std. gehalten, währenddessen ein langsamer HCl-Strom eingeleitet wird. Zu der abgekühlten Reaktionsmischung wird dann Wasser zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Benzol ausgeschüttelt. Die organische Phase und der Benzolextrakt werden vereinigt, nacheinander mit Wasser, NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet. Schmp. $125 - 127^\circ$, Ausbeute: 101 g = 75 % d. Th.

Thionaphthen-3-aldehyd (1):

Eine Mischung aus 18,2 g (0,1 Mol) 3-Chlormethyl-thionaphthen, 14,0 g Urotropin (0,1 Mol) und 100 ml Chloroform werden 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Das kristalline Additionsprodukt wird abfiltriert, luftgetrocknet und mit 300 ml Wasser zersetzt. Die Lsg. wird einer Wasserdampfdestillation unterworfen, wobei der Thionaphthen-3-aldehyd sehr langsam übergeht. Das Destillat wird mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt mit Wasser, NaHCO_3 -Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abgezogen. Ausbeute 5,1 g = 31 % d. Th. (Äthanol). Schmp. 58° .

5-(Thionaphthen-3-methin)-barbitursäure (3a):

1 g (6,2 m Mol) Thionaphthen-3-aldehyd und 0,78 g (6,2 m Mol) Barbitursäure werden in einer Mischung aus 15 ml Acetanhydrid und 10 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird 1 Std. am Rück-

fluß erhitzt. Das in der heißen Reaktionslösung ausfallende gelbe Produkt wird nach Abkühlen abfiltriert und einmal aus 100 ml Eisessig umkristallisiert. Schmp. 300 – 303°; Ausbeute: 1,37 g = 80 % d. Th.

$C_{13}H_8N_2O_3S$ (272,3)	Ber.: C 57,34	H 2,96	N 10,27	S 11,77
	Gef.: C 57,25	H 3,06	N 10,27	S 11,78

5-(Thionaphthen-3-methin)-thiobarbitursäure (3b):

1 g (6,2 m Mol) Thionaphthen-3-aldehyd und 0,9 g (6,2 m Mol) Thiobarbitursäure werden in einer Mischung aus 10 ml Acetanhydrid und 5 ml Eisessig gelöst. Die Lösung wird 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Ausbeute: 1,42 g = 88,8 % d. Th. (aus Eisessig) Schmp. 300° (Zers.)

$C_{13}H_8N_2O_2S_2$ (288,2)	Ber.: C 54,20	H 2,78	N 9,73	S 22,20
	Gef.: C 54,05	H 3,10	N 9,67	S 21,74

5-(Thionaphthen-3-methin)-hippursäure (3c):

0,5 g (3,1 m Mol) Thionaphthen-3-aldehyd und 0,6 g (3,5 m Mol) Hippursäure werden in 10 ml Acetanhydrid gelöst. Die Lösg. wird 1 Std. am Rückfluß erhitzt; gelbe Kristalle aus Eisessig. Ausbeute: 0,8 g = 84,5 % d. Th. Schmp. 225 – 226°

$C_{18}H_{11}NO_2S$ (305,3)	Ber.: C 70,80	H 3,63	N 4,58	S 10,50
	Gef.: C 70,42	H 3,60	N 4,64	S 10,05

4-(Thionaphthen-3-methin)-1-phenyl-3-methyl-pyrazolon-5 (3d):

1 g (6,2 m Mol) Thionaphthen-3-aldehyd und 1,13 g (6,5 m Mol) 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-5 werden in 10 ml Acetanhydrid gelöst. Die Lösung wird 5 Std. zum Sieden erhitzt; rote Kristalle aus Eisessig. Ausbeute: 0,6 g = 30,0 % d. Th. Schmp. 183 – 184°

$C_{19}H_{14}N_2OS$ (318,4)	Ber.: C 71,67	H 4,43	N 8,79	S 10,07
	Gef.: C 71,48	H 4,47	N 8,76	S 9,99

5-(Thionaphthen-3-methin)-rhodanin (3e):

1 g (6,2 m Mol) Thionaphthen-3-aldehyd und 0,87 g (6,5 m Mol) Rhodanin werden in 10 ml Acetanhydrid 3 Std. am Rückfluß erhitzt; gelbe Kristalle aus Eisessig. Ausbeute: 0,25 g = 14 % d. Th. Schmp. 239 – 241° (Zers.)

$C_{12}H_7NOS_3$ (277,4)	Ber.: C 51,96	H 2,54	N 5,04	S 34,67
	Gef.: C 52,05	H 2,59	N 5,20	S 34,60

2-(Thionaphthen-3-methin)-indandion-2,3 (3f):

1 g (6,2 m Mol) Thionaphthen-3-aldehyd und 0,91 g (6,2 m Mol) Indandion-1,3 werden in 10 ml Acetanhydrid 1 Std. am Rückfluß erhitzt; gelbe Kristalle aus Eisessig. Ausbeute: 1,75 g = 97,5 % d. Th. Schmp. 203 – 205°

$C_{18}H_{10}O_2S$ (290,3)	Ber.: C 74,46	H 3,47	S 11,04
	Gef.: C 74,74	H 3,48	S 10,94

5-(Thionaphthen-3-methin)-pseudothiohydantoin (3g):

1 g (6,2 m Mol) Thionaphthen-3-aldehyd und 0,74 g (6,2 m Mol) Pseudothiohydantoin werden in einer Mischung aus 10 ml Acetanhydrid und 5 ml Eisessig 5 Std. am Rückfluß erhitzt; dunkelbraune Kristalle aus Eisessig. Ausbeute: 0,27 g = 17 % d. Th. Schmp. 318 – 320° (Zers.)

$C_{12}H_8N_2OS_2$ (260,2) Ber.: C 55,4 H 3,36 N 10,75
 Gef.: C 54,82 H 3,52 N 10,17

Thionaphthen-4-methin-malonsäurediäthylester (3h):

1,99 g (12,4 m Mol) Malonsäurediäthylester, 2 g (12,4 m Mol) Thionaphthen-3-aldehyd, 90 mg (1,14 m Mol) Piperidin und 15 mg (0,248 m Mol) Eisessig werden in 4 ml Benzol gelöst. Die Lösung wird in einem 25 ml-Kolben mit Wasserabscheider und Rückflußkühler so lange erhitzt, bis kein Wasser mehr abgeschieden wird. Nach Abkühlen wird die Lösung viermal mit wenig halbkonz. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Benzol i. Vak. abgezogen; farblose Kristalle aus Methanol. Ausbeute: 2,44 g = 75 % d. Th. Schmp. 63 – 64°

$C_{16}H_{16}O_4S$ (304,4) Ber.: C 63,14 H 5,27 S 10,53
 Gef.: C 63,14 H 5,34 S 10,54

Thionaphthen-3-methin-acetylaceton (3i):

2 g (12,4 m Mol) Thionaphthen-3-aldehyd, 1,24 g (12,4 m Mol) frisch dest. Acetylaceton, 90 mg (1,14 m Mol) Piperidin und 15 mg (0,248 m Mol) Eisessig werden in 4 ml Benzol unter Wasserabscheidung so lange erhitzt bis kein Wasser mehr abgeschieden wird. Nach viermaligem Waschen mit halbkonz. NaCl-Lösung und Trocknen über Na_2SO_4 wird das Benzol i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird mit einigen Tropfen Methanol versetzt und über Nacht gekühlt; farblose Kristalle aus Methanol. Ausbeute: 1 g = 33 % d. Th. Schmp. 81,5°

$C_{14}H_{12}O_2S$ (244,3) Ber.: C 68,82 H 4,95 S 13,12
 Gef.: C 68,56 H 4,93 S 13,21

Thionaphthen-3-methin-malonsäuredimethylester (3k):

2 g (12,4 m Mol) Thionaphthen-3-aldehyd, 1,64 g (12,4 m Mol) Malonsäuredimethylester, 90 mg (1,14 m Mol) Piperidin und 15 mg (0,248 m Mol) Eisessig werden in 4 ml Benzol unter Wasserabscheidung so lange erhitzt bis kein Wasser mehr abgeschieden wird. Nach viermaligem Waschen mit halbkonz. NaCl-Lösung und Trocknen über Na_2SO_4 wird das Benzol i. Vak. abgezogen; farblose Kristalle aus Methanol, einmal aus Methanol unter Zusatz von Aktivkohle und zweimal aus Äther umkristallisiert. Ausbeute: 2,27 g = 67,5 % d. Th. Schmp. 98 – 99°

$C_{14}H_{12}O_4S$ (276,3) Ber.: C 60,85 H 4,37 S 11,60
 Gef.: C 61,08 H 4,43 S 11,51

Thionaphthen-3-methin-cyanessigsäureäthylester (3l):

2 g (12,4 m Mol) Thionaphthen-3-aldehyd, 1,4 g (12,4 m Mol) Cyanessigsäureäthylester, 90 mg (1,14 m Mol) Piperidin und 15 mg (0,248 m Mol) Eisessig werden in 4 ml Benzol unter Wasserabscheidung so lange erhitzt, bis kein Wasser mehr abgeschieden wird. Nach viermaligem Waschen mit halbkonz. NaCl-Lösung und Trocknen über Na_2SO_4 wird das Benzol i. Vak. abgezogen; gelbes Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,37 g = 74,5 % d. Th. Schmp. 118 – 122°

$C_{14}H_{11}NO_2S$ (257,3) Ber.: C 65,35 H 4,30 N 5,44 S 12,46
 Gef.: C 65,70 H 4,27 N 5,40 S 12,53

Thionaphthen-3-methin-malodinitril (3m):

2 g (12,4 m Mol) Thionaphthen-3-aldehyd, 0,82 g (12,4 m Mol) Malodinitril, 90 mg (12,4 m Mol) Malodinitril, 90 mg (1,14 m Mol) Piperidin und 15 mg (0,248 m Mol) Eisessig werden in 4 ml Benzol unter Wasserabscheidung so lange erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Das gelb

gefärbte Reaktionsprodukt fällt bereits in der heißen Reaktionslösung aus und wird nach Abkühlen der Lsg. abfiltriert. Ausbeute: 1,97 g = 77 % d. Th. Schmp. 203°

$C_{12}H_6N_2S$	(210,2)	Ber.: C 68,53	H 2,89	N 13,32	S 15,24
		Gef.: C 68,08	H 3,22	N 13,28	S 15,37

Thionaphthen-3-methin-meldrumsäure (3n):

1 g (6,2 m Mol) Thionaphthen-3-aldehyd und 0,9 g (6,2 m Mol) Meldrumsäure werden in 5 ml Acetanhydrid 24 Std. bei 60° erhitzt. Nach Abziehen des Acetanhydrids i. V. und nach Zugabe von etwas Methanol fallen nach Kühlen über Nacht gelbe Kristalle aus, die aus Methanol umkristallisiert werden. Ausbeute: 0,41 g = 23 % d. Th. Schmp. 173 – 174°

$C_{15}H_{12}O_4S$	(288,3)	Ber.: C 62,48	H 4,19	S 11,12
		Gef.: C 62,04	H 4,29	S 11,24