R. Neidlein*) und E.-P. Mrugowski[1])

Darstellung und Reaktionsverhalten von Benzthiophen-derivaten sowie entsprechenden Sulfonen

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Karlsruhe (TH) - jetzt der Universität Heidelberg.
(Eingegangen am 10. September 1974).

Es wurde das Reaktionsverhalten des 3-Chlormethyl-thionaphthens (**1**) sowie des 3-Chlormethyl-thionaphthen-1,1-dioxids (**10**) gegenüber nukleophilen Reaktanten geprüft und Derivate von **1** bzw. **10** - nämlich **2**–**14** - hergestellt.

Syntheses and Reactivity of Thianaphthene-Derivatives and some Related Sulfones

The reactivity of 3-chloromethyl-thianaphthene (**1**) and of 3-chloromethyl-thianaphthene-1,1-dioxide (**10**) towards nucleophilic compounds was tested and some derivatives of **1** and **10**, namely **2**–**14**, were synthesized.

Im Rahmen von Untersuchungen über schwefelhaltige heterocyclische 12π- und 14π-Systeme interessierten Verbindungen, die aus Benzthiophenyl-methyl-chlorid- im folgenden als 3-Chlormethyl-thionaphthen (**1**) bezeichnet - zugänglich waren. Thionaphthen reagierte unter den Bedingungen der Chlormethylierung zu 3-Chlormethyl-thionaphthen, das wie andere Chlormethyl-aromaten, Allylchloride, α-chlorierte Aether etc. eine große Reaktivität gegenüber nukleophilen Reaktanten besitzt.

So konnten aus **1** mit den entsprechenden Reaktanten die Verbindungen der Strukturen **1**–**10** erhalten werden. *Schlesinger* und *Mowry*[2]) hatten bereits vergeblich versucht, **10** durch direkte Oxidation von **1** mit Wasserstoffperoxid in Eisessig zugänglich zu machen. Die Struktur von **10** wird durch Vergleich seiner IR- und NMR-Spektren mit den IR- und NMR-Spektren des strukturanalogen 3-Aethoxymethyl-thionaphthen-1,1-dioxids (**3**) gesichert.

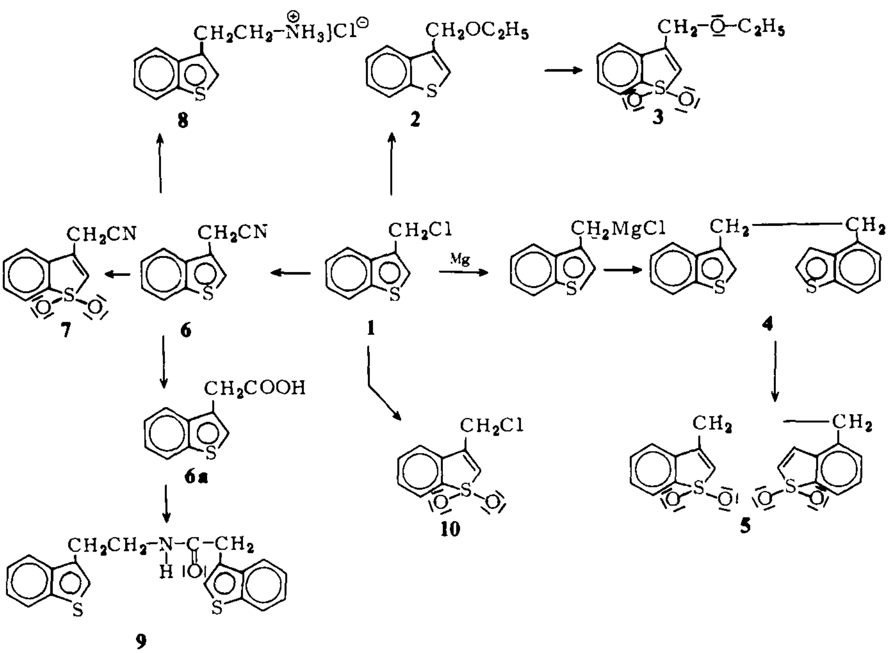
Die Absorptionen der Vinylprotonen, der aromatischem Protonen und der β-ständigen Methylenprotonen (a und ä) der Substanzen **10** und **3** fallen in jenen Bereich, den die Literatur für sie angibt[3]). Gleiches kann auch hinsichtlich der Methylenprotonen (b) und der Methylprotonen (c) der Aethergruppe **3** gesagt werden:

* Herrn Professor *Dr. H. Auterhoff* mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

1 Diplomarbeit Fakultät für Chemie, Karlsruhe 1970.

2 A.H. Schlesinger und D.T. Mowry, J. Amer. chem. Soc. *73*, 2616 (1951).

3 K. Nukad, O. Yamamoto und T. Suzuki, Analyt. Chem. *35*, 1892 (1963).

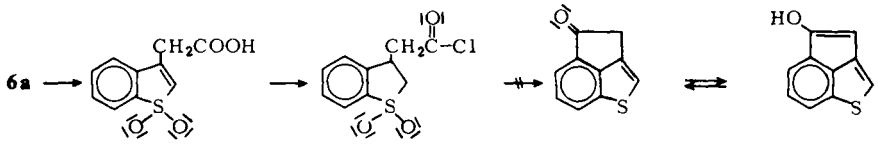


	Protonenart	τ (ppm) [Literatur]	τ (ppm) Verbindung 10	τ (ppm) Verbindung 3
(a)	Cl-CH$_2$-C=	5,42–6,08	5,4	-
(a)	-O-CH$_2$C=	4,93–5,83	-	5,36
(b)	-O-CH$_2$-C-	5,52–6,64	-	6,30
(c)	CH$_3$-CH$_2$-O-	8,56–9,02	-	8,72
	>C=C< H_C SO$_2$-CH=CH$_2$	3,33 (δ_C=6,67)	3,15	3,30[4)]
	Aromaten	1–3	2,4–2,9	2,0–2,6

4 W.Th. Ankel und F. Krückebein, Z. Elektrochem. *64,* 1121 (1960).

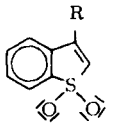
Sowohl die aus den Intensitätsverteilungen berechneten Protonenzahlen als auch die durch Spin-Spin-Kopplung hervorgerufene Aufspaltung der Resonanzfrequenzen stimmt mit den angegebenen Strukturen überein.

Der Vergleich der IR-Spektren von **10** sowie **3** zeigt, daß in beiden Fällen bei 3100 cm^{-1} [5)6)] die für den Thiophenring sowie dessen S-1,1-dioxid charakteristische Grundschwingung vorhanden ist.



Thionaphthenyl-essigsäure (**6a**) konnte in guten Ausbeuten in die Verbindung **11**,ü diese in das Säurechlorid **12** übergeführt werden. Eine angestrebte Cyclisierung zum Tricyclus **12a** war uns trotz vielfältiger Variation der Versuchsbedingungen allerdings bisher nicht gelungen.

Die starke Polarisierung der Doppelbindung in Verbindungen der allgemeinen Struktur **13** - sie lassen sich als Derivate eines cyclischen Vinylsulfons auffassen -



13

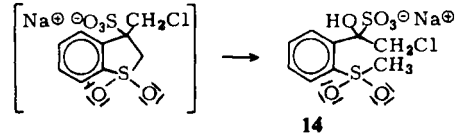
findet ihren Ausdruck in der Fähigkeit, mit nukleophilen Partnern Additionsverbindungen einzugehen, die dann unter Spaltung des Ringsystems weiterreagieren. So erleidet 3-Hydroxy-thionaphthen-1,1-dioxid mit heißen Alkalilösungen nach *Arndt* und Mitarb.[7)] eine Ringspaltung zum o-Carboxyphenyl-methylsulfon, auch 3-Methoxy-thionaphthen-1,1-dioxid kann unter drastischen Bedingungen[8)] zum o-Methoxy-carbonyl-phenyl-methylsulfon gespalten werden. Wurde **10** kurze Zeit mit einer Natriumhydrogensulfitlösung erhitzt, so konnte nach Ringspaltung α-Chlor-

5 M. Yamaguchi, Jap. Analyst *4*, 85, 210 (1958).

6 V.T. Aleksanyan, Ya.M. Kumelfeld und S.M. Shostakovskii, Prikl. Spektroskopii Akad. Nank, Belorussk. SSR *3*, (4), 355 (1965).

7 F. Arndt und C. Martins, Liebigs Ann. Chem. *449*, 228 (1932).

8 H.D. Hartough und S.L. Meisel, "Compounds with condensed Thiophene-Rings (The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Chapter VII); Interscience Publishers, New York 1954, S. 157.



14

methyl-α-(o-methyl-sulfonyl-phenyl)-carbinol-Natrium-sulfonat (**14**) isoliert werden.

Verwandte Ringspaltungsreaktionen sind auch von weiteren Thionaphthen-1,1-dioxid-derivaten bekannt, die unter der Einwirkung heißer Alkalilösungen verlaufen[8) 9)].

Im IR-Spektrum von **14** ist bei 3515 cm^{-1} die -OH-Schwingung erkennbar; die für den Thiophen-1,1-dioxid-ring charakteristische CH-Grundschwingung bei 3100 cm^{-1} [5) 6)], welche in den IR-Spektren von **3** sowie **10** deutlich zu sehen ist, ist nicht mehr vorhanden.

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

Beschreibung der Versuche

Schmp.: nicht korr., IR-Spektren wurden mit PE 221 und PE 137 Perkin-Elmer, die NMR-Spektren mit dem Gerät A 60 Varian erhalten; die Elementaranalysen wurden in der elementaranalytischen Abteilung des Pharmazeutisch-chemischen Instituts sowie im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, Kronach/Oberfranken ausgeführt.

3-Chlormethyl-thionaphthen (**1**)

In ein stark gerührtes Gemisch von 97,0 g (1,2 Mol) 37 proz. Formaldehydlsg., 130,5 g (0,97 Mol) Thionaphthen und 97,0 ml (1,1 Mol) konz. Salzsäure wird ein kräftiger Strom Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich auf 65°, bei dieser wird es noch 1 Std. gehalten. Nach Zugabe von Wasser wird die organische Phase abgetrennt, mit Wasser und $NaHCO_3$-lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und fraktioniert destilliert. $Sdp._{0,07}$: 120°, Ausbeute: 101 g = 57 % d. Th.[10)].

3-Aethoxymethyl-thionaphthen (**2**)

15 g (82,4 mMol) 3-Chlormethylthionaphthen (**1**) werden in 30 ml Aethanol gelöst, mit einer Lösung von 5 g (124 mMol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt und 13 Std. bei 60° gerührt. Nach Abtrennung des hellbraunen Oels wird es mit Magnesiumsulfat getrocknet und destilliert. $Sdp._{0,08}$: 82°; Ausbeute: 9,3 g = 58,5 % d. Th.

$C_{11}H_{12}OS$ (192,2). Ber.: C 68,81 H 5,77 S 16,70; Gef.: C 69,70 H 6,23 S 17,67.

---

9 J.T. Sheehan und G.J. Leitner, J. Amer. chem. Soc. *74*, 5501 (1952).

10 F.F. Blicke und D.G. Sheets, J. Amer. chem. Soc. *70*, 3768 (1948).

3-Aethoxymethyl-thionaphthen-1,1-dioxid (3)

5,0 g (26 mMol) 3-Aethoxymethyl-thionaphthen (2), 18,2 ml (182 mMol) 30 proz. Wasserstoffperoxid und 30 ml Eisessig werden 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, dann etwa 200 ml Wasser hinzugefügt, der Niederschlag abgesaugt und aus Chloroform umkristallisiert. Schmp. 104°; Ausbeute: 4,3 g = 73,5 % d. Th.

$C_{11}H_{12}O_3S$ (224,3); Ber.: C 58,98 H 5,40 S 14,31; Gef.: C 59,12 H 5,46 S 14,40.

1,2-Bis-(3-thionaphthenyl)-äthan (4)

6,12 g (250 mMol) Magnesiumspäne werden mit 25 ml wasserfreiem Aether versetzt und eine Lösung von 45,5 g (250 mMol) 1 - gelöst in 31 ml wasserfreiem Aether - hinzugefügt. Nach kurzer Zeit springt die Reaktion an, nach Beendigung derselben filtriert man restliches Magnesium ab, entfernt den Aether i. Vak. und kristallisiert den weißen Rückstand aus Aceton um. Schmp. 139°; Ausbeute: 20,7 g = 56 % d.Th.

$C_{18}H_{14}S_2$ (294,4); Ber.: C 73,54 H 4,80 S 21,81; Gef.: C 73,68 H 5,01 S 21,31.

1,2-Bis-(3-thionaphthenyl-1,1-dioxid)-äthan (5)

0,751 g (2,56 mMol) 4, 1,2 ml (12 mMol) 30 proz. Wasserstoffperoxid und 20 ml Eisessig läßt man analog 3 miteinander reagieren. Weißer kristalliner Niederschlag, umkristallisiert aus Dimethylsulfoxid. Schmp. 142° (Zers.); Ausbeute: 0,75 g = 87 % d.Th.

$C_{18}H_{14}O_4S_2$ (358,4); Ber.: C 60,39 H 3,94 S 17,91; Gef.: C 60,37 H 4,31 S 18,10.

3-Thionaphthenyl-acetonitril (6)

30 g (165 mMol) 1 werden in 15 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Dazu tropft man unter Rühren 15,0 g (305 mMol) Natriumcyanid - gelöst in 30 ml Dimethylsulfoxid - und hält das Reaktionsgemisch unter Rühren noch 3 Std. auf 40–50°. Die Reaktionslösung gießt man in Wasser, trennt die organische Phase ab, trocknet sie über Magnesiumsulfat und destilliert. $Sdp._{0,25}$: 100°; Ausbeute: 16 g = 56 % d.Th.[11]. Schmp. 67° (Isopropanol/Aethanol/Petroläther).

3-Thionaphthenyl-acetonitril-1,1-dioxid (7)

Aus 1,73 g (10 mMol) 3-Thionaphthenyl-acetonitril (6), 6 ml (60 mMol) 30 proz. Wasserstoffperoxid und 9 ml Eisessig wird analog 3 die Verbindung 7 erhalten. Schmp. 212° (Eisessig); Ausbeute: 1,52 g = 74 % d.Th.

$C_{10}H_7NO_2S$ (205,2); Ber.: C 58,59 H 3,44 N 6,83 S 15,64; Gef.: C 57,88 H 3,41 N 6,98 S 15,74.

β-(3-Thionaphthenyl-)-äthyl-ammoniumchlorid (8)

Zu 2,0 g (53 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml wasserfreiem Aether wird unter Rühren eine Lösung von 8,66 g (50 mMol) 3-Thionaphthenyl-acetonitril (6) in 100 ml wasserfreiem Aether getropft und nach beendeter Reaktion noch 1 Std. unter Rückfluß erhitzt.

Zur Zersetzung werden etwa 4 g (222 mMol) Wasser sehr langsam zugegeben, das Aluminiumhydroxid abfiltriert, nochmals mit Aether aufgeschlämmt und dann abgesaugt. Die abgetrennte ätherische Lösung des Amins wird über Natriumhydroxid getrocknet, der Aether i. Vak. entfernt und anschließend das Amin destilliert. $Sdp._{0,06}$ 83°.

11 E. Campaigne und E.S. Neiss, J. Heterocyclic Chem. *2*, 231 (1965).

Das Amin wird in 100 ml wasserfreiem Aethanol gelöst und Chlorwasserstoff eingeleitet. Es fällt **8** als weißer, kristalliner Niederschlag aus, der aus Wasser umkristallisiert wird. Schmp. 214°; Ausbeute: 4,8 g = 45 % d. Th.

$C_{10}H_{12}ClNS$ (213,7). Ber.: C 56,13 H 5,65 Cl 16,57 N 6,55 S 14,98; Gef.: C 56,14 H 5,48 Cl 16,04 N 7,21 S 14,95.

3-Thionaphthenylessigsäure (**6a**)

38,0 g (220 mMol) 3-Thionaphthenyl-acetonitril (**6**) werden in 50 ml Aethanol gelöst und eine Lösung von 26,2 g (650 mMol) Natriumhydroxid in 100 ml Wasser hinzugegeben. Nach 14 stdg. Rühren bei 100° (Badtemp.) kühlt man das Reaktionsgemisch auf 0° ab, fügt langsam 600 ml (690 mMol) 2N-Zinksulfatlsg. - gekühlt auf 0° - hinzu. Weiße lange Nadeln aus Wasser. Schmp. 110°; Ausbeute: 35 g = 84 % d. Th.

$C_{10}H_8O_2S$ (192,2). Ber.: C 62,56 H 4,20 S 16,70; Gef.: C 62,42 H 4,82 S 16,19.

3-Thionaphthenyl-essigsäure-β-(3-thionaphthenyl-)-äthylamid

500 mg (2,6 mMol) **6a** werden mit 10 ml Thionylchlorid versetzt und 48 Std. bei Raumtemp. gerührt. Das restliche Thionylchlorid wird i. Vak. entfernt und mit freiem Amin **8** umgesetzt. Dazu werden 1,11 g (5,2 mMol) β-(3-Thionaphthenyl-)-äthyl-ammoniumchlorid (**8**) in 5 ml Wasser gelöst und mit einer Lösung von 5 g Natirumhydroxid in 10 ml Wasser versetzt. Das Amin wird mit Aether ausgeschüttelt, mit einer ätherischen Lösung des Säurechlorids versetzt, 3 Std. gerührt und der entstandene Niederschlag aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 129°; Ausbeute: 0,38 g = 69 % d. Th.

$C_{20}H_{17}NOS_2$ (351,5); Ber.: C 68,44 H 4,88 N 3,99 S 18,27; Gef.: C 68,46 H 5,04 N 4,46 S 17,49.

3-Chlormethyl-thionaphthen-1,1-dioxid (**10**)

3,0 g (16,6 mMol) 3-Chlormethyl-thionaphthen (**1**) werden in 15 ml Eisessig gelöst und auf 0° abgekühlt. Dann gibt man unter Rühren 11 ml (110 mMol) 30 proz. Wasserstoffperoxidlösung hinzu und läßt die Reaktionslösung allmählich Raumtemp. annehmen. Nach etwa 60 Std. saugt man den kristallinen Niederschlag ab. Farblose, rhomboedrische Plättchen aus Wasser.Schmp. 128°; Ausbeute: 0,59 g = 16,6 % d. Th.

$C_9H_7ClO_2S$ (214,6). Ber.: C 50,51 H 3,30 Cl 16,58 O 14,95 S 14,98; Gef.: C 50,47 H 3,55 Cl 15,88 O 14,81 S 14,87.

3-Thionaphthenyl-essigsäure-1,1-dioxid (**11**)

5,0 g (26 mMol) 3-Thionaphthenyl-essigsäure (**6a**) werden in 30 ml Eisessig gelöst und mit 15,5 ml (15,6 mMol) 30 proz. Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Anschließend wird 15 Min. unter Rückfluß erhitzt, 200 ml Wasser hinzugeben und der Niederschlag aus Wasser umkristallisiert. Weiße Nadeln. Schmp. 276° (Zers.); Ausbeute: 5,0 g = 86 % d. Th.

$C_{10}H_8O_4S$ (224,2); Ber.: C 53,62 H 3,60 S 14,31; Gef.: C 53,52 H 3,81 S 14,42.

3-Thionaphthenyl-essigsäurechlorid-1,1-dioxid (**12**)

3,0 g (13,4 mMol) 3-Thionaphthenyl-essigsäure-1,1-dioxid (**11**) werden in 10 ml (ca. 150 mMol) Thionylchlorid gelöst und bei Raumtemp. 70 Std. gerührt. Nach Entfernen des restlichen Thio-

nylchlorids bleibt **12** als weiße kristalline Substanz zurück. Schmp. 140°; Ausbeute: 3,2 g = 99 % d. Th.

$C_{10}H_7ClO_3S$ (242,6); Ber.: C 49,43 H 2,92 Cl 14,65 S 13,25; Gef.: C 49,44 H 3,07 Cl 14,36 S 13,51.

α-Chlormethyl-α-(o-methylsulfonyl-phenyl)-carbinol-natrium-sulfonat (**14**)

230 mg (1,07 mMol) 3-Chlormethyl-thionaphthen-1,1-dioxid (**10**) werden in einer Lösung von 1,4 g Natriumhydrogensulfit in 7 ml Wasser 30 Min. unter Rückfluß erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Die prismatischen, stäbchenförmigen Kristalle werden aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 192°; Ausbeute: 85 mg = 14,7 % d. Th.

$C_9H_{10}ClO_6S_2Na$ (336,7); Ber.: C 32,14 H 2,99 Cl 10,54 S 19,07; Gef.: C 31,39 H 3,12 Cl 10,87 S 19,30.

Anschrift: Prof. Dr. R. Neidlein, 69 Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364

[Ph 486]

J. Knabe *) und G. Link

Dihydroisochinolinumlagerung, 22. Mitt.[1]

1-Picolyl-1,2-dihydroisochinolin

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes
(Eingegangen am 17. September 1974)

Es wird über die Synthese des 1-Picolyl-1,2-dihydroisochinolins **7** berichtet. **7** erleidet bei Behandlung mit Säuren nicht die erwartete Umlagerung, sondern quantitativ Eliminierung des C-1-Substituenten unter Bildung von **8** und **9**. Diese Eliminierung erfolgt überraschenderweise bereits in polaren Lösungsmitteln wie Methanol oder Wasser quantitativ bei Raumtemperatur.

Dihydroisoquinoline-Rearrangement

The synthesis of 1-picolyl-1,2-dihydroisoquinoline **7** is reported. With acids **7** gives not the expected rearrangement, but elimination of the C-1-substituent leading to the products **8** and **9**. Surprisingly this elimination-reaction occurs also in the polar solvents methanol or water at room temperature in quantitative yield.

* *Harry Auterhoff* in freundschaftlicher Verbundenheit zum 60. Geburtstag gewidmet.

1 21. Mitt.: J. Knabe und A. Ecker, Arch. Pharmaz. *307*, 727 (1974).