

Eine einfache Synthese von 2-Alkylthio-4-oxo-4H-1-benzothiin-3-carbaldehyden

Wolf-Dieter Rudolf,* Jens Köditz

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Organische Chemie, Weinbergweg 16, D(0)-4050 Halle, Germany

Received 4 November 1991

A Simple Synthesis of 2-Alkylthio-4-oxo-4H-1-benzothiin-3-carbaldehydes

A simple and convenient method for the synthesis of 2-alkylthio-4-oxo-4H-1-benzothiin-3-carbaldehydes by dithiocarboxylation of *o*-halo-substituted β -oxoenolates and subsequent alkylation is described.

Ambifunktionelle β -Oxoenolate, die sich von Benzoyl-acetaldehyden ableiten, lassen sich regioselektiv unter C,C-Bindungsknüpfung dithiocarboxylieren. In Abhängigkeit vom Alkylierungsmittel und von den Reaktionsbedingungen sind Keten-S,S-acetale, Thiophene oder Thieno[2,3-*b*]thiophene zugänglich¹.

Ein anderes Reaktionsverhalten wird beobachtet, wenn man in die *o*-Position der CH-aciden Benzoyl-acetaldehyde eine nucleophil substituierbare Abgangsgruppe (z. B. Chlor) einführt. Die Instabilität der Benzoyl-acetaldehyde veranlaßte uns, bei den Synthesen von den lagerfähigen β -Oxoenolaten **1** auszugehen².

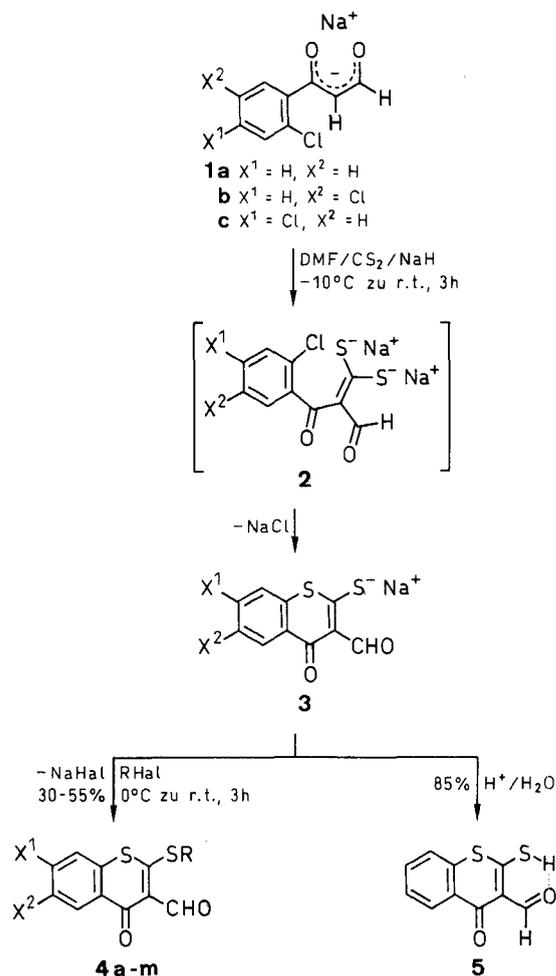
Die Umsetzung von **1** mit Schwefelkohlenstoff im basischen System Dimethylformamid/Natriumhydrid verläuft über das intermediär gebildete Dinatrium-Salz eines geminalen Dithiolats **2**. Dieses cyclisiert unter intramolekularer Chlorid-Abspaltung, so daß nach Zugabe von Alkylhalogeniden in einer Eintopfreaktion 2-Alkylthio-4-oxo-4H-1-benzothiin-3-carbaldehyde **4a-m** isoliert werden können. 4-Oxo-4H-1-benzothiin-3-carbaldehyde waren bisher nur durch Formylierung zugänglich^{3,4}. Die Vorteile dieser neuen Herstellungsmethode liegen in der geringen Anzahl von Synthesestufen und den einfach erhältlichen Ausgangsstoffen **1**.

Die 2-Alkylthio-4-oxo-4H-1-benzothiin-3-carbaldehyde **4a-m** sind als integrierte push-pull-Systeme aufzufassen, in denen das Alkenstrukturelement Bestandteil des Heterocyclus ist⁵.

In den ¹H NMR-Spektren der Verbindungen **4a-m** macht sich der paramagnetische Einfluß der Carbonylgruppe auf die benachbarte aromatische 5-Stellung deutlich bemerkbar^{6,7}. Diese charakteristische Entschirmung bewirkt eine Tieffeldverschiebung des ⁵H-Signals ($\delta = 7.99-8.51$). In den Massenspektren findet man die im Sinne einer Retro-Diels-Alder-Reaktion ablaufende RSC \equiv CCHO-Eliminierung als bevorzugten Fragmentierungsschritt. Daneben dominiert der Verlust von Kohlenmonoxid aus dem Molekülion.

Die IR-Spektren der 4-Oxo-4H-1-benzothiin-3-carbaldehyde **4a-m** weisen neben der Aldehydbande ($\nu = 1640-1670 \text{ cm}^{-1}$) ein Signal im Bereich von $\nu = 1600-1630 \text{ cm}^{-1}$ auf, das einer stark polarisierten Ketocarbonyl-Gruppe entspricht und bei der Bildung des Perchlorats verschwindet.

Gießt man die Reaktionsmischung vor der Alkylierung auf Eis/Wasser und säuert mit verdünnter Salzsäure vorsichtig an, so ist der 2-Mercapto-4-oxo-4H-1-benzo-



2-4	X ¹	X ²	R	2-4	X ¹	X ²	R
a	H	H	Me	h	H	Cl	Bn
b	H	H	Et	i	Cl	H	Bn
c	H	H	Bn	j	H	H	Pr
d	H	Cl	Me	k	H	H	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂
e	Cl	H	Me	l	H	H	Allyl
f	H	Cl	Et	m	H	H	2-Propinyl
g	Cl	H	Et				

thiin-3-carbaldehyd (**5**) erhältlich. Spektroskopische Untersuchungen beweisen, daß **5** in der chelatisierten Thiolform vorliegt. Das ¹H NMR-Spektrum zeigt eine ausgeprägte Tieffeldverschiebung des SH-Protons ($\delta = 16.43$). Bei Zugabe von Deuteriumoxid erfolgt ein H/D-Austausch.

Natriumsalze der 2-Chlorbenzoyl-acetaldehyde **1 a-c**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung des Acetophenons (100 mmol) und HCO₂Me (9.0 g, 150 mmol) in trockenem Benzol oder Toluol (50 mL) wurde während 1 h langsam zu einem Gemisch von Na-Sand (2.3 g, 100 mmol) oder NaH (2.4 g, 100 mmol) in trockenem Benzol oder Toluol (70 mL) unter kräftigem Rühren bei 10–12°C zugetropft. Das

Tabelle. Hergestellte 4-Oxo-4H-1-benzothiin-3-carbaldehyde **4a–m** und **5**.

Produkt	Ausbeute (%)	mp (°C) ^a (Solvens)	Summenformel ^b (Molmasse)	IR ^c ν_{CO} (cm ⁻¹)	¹ H NMR (CDCl ₃ /TMS) ^d δ , <i>J</i> (Hz)	MS (16 eV) ^e <i>m/z</i> (%)
4a	47	222–223 (DMF)	C ₁₁ H ₈ O ₂ S ₂ (236.3)	1640, 1615	2.13 (s, 3 H), 6.96–7.12 (m, 3 H), 7.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7), 9.99 (s, 1 H)	236 (M ⁺ , 7), 208 (100), 136 (21)
4b	35	201–203 (DMF)	C ₁₂ H ₁₀ O ₂ S ₂ (250.3)	1660, 1600	1.47 (t, 3 H, <i>J</i> = 7), 3.15 (q, 2 H, <i>J</i> = 7), 7.45–7.66 (m, 3 H), 8.48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8, 2), 10.48 (s, 1 H)	250 (M ⁺ , 11), 222 (28), 194 (100)
4c	42	208–210 (DMF)	C ₁₇ H ₁₂ O ₂ S ₂ (312.4)	1660, 1630	4.34 (s, 2 H), 7.25–7.66 (m, 8 H), 8.48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8, 2), 10.48 (s, 1 H)	312 (M ⁺ , 17), 284 (37), 221 (100)
4d	42	269–271 (DMF)	C ₁₁ H ₇ ClO ₂ S ₂ (270.8)	1655, 1615	2.64 (s, 3 H), 7.43–7.62 (m, 2 H), 8.47 (d, 1 H, <i>J</i> = 2), 10.49 (s, 1 H)	270 (M ⁺ , 11), 242 (100), 170 (23)
4e	43	240 (DMF)	C ₁₁ H ₇ ClO ₂ S ₂ (270.8)	1655, 1615	2.66 (s, 3 H), 7.49–7.61 (m, 2 H), 8.45 (d, 1 H, <i>J</i> = 9), 10.50 (s, 1 H)	270 (M ⁺ , 15), 242 (100)
4f	37	164 (EtOH)	C ₁₂ H ₉ ClO ₂ S ₂ (284.8)	1670, 1615	1.44 (t, 3 H, <i>J</i> = 7), 3.24 (q, 2 H, <i>J</i> = 7), 7.35–7.99 (m, 2 H), 8.45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2, 0.4), 10.45 (s, 1 H)	284 (M ⁺ , 21)
4g	36	182–183 (EtOH)	C ₁₂ H ₉ ClO ₂ S ₂ (284.8)	1670, 1615	1.50 (t, 3 H, <i>J</i> = 7), 3.20 (q, 2 H, <i>J</i> = 7), 7.46–7.60 (m, 2 H), 8.45 (d, 1 H, <i>J</i> = 7), 10.48 (s, 1 H)	284 (M ⁺ , 24), 256 (24), 228 (100)
4h	31	233–235 (DMF)	C ₁₇ H ₁₁ ClO ₂ S ₂ (346.9)	1650, 1605	4.35 (s, 2 H), 7.35–7.68 (m, 7 H), 8.48 (d, 1 H, <i>J</i> = 2), 10.45 (s, 1 H)	346 (M ⁺ , 6), 318 (13), 255 (100)
4i	30	246–248 (DMF)	C ₁₇ H ₁₁ ClO ₂ S ₂ (346.9)	1650, 1605	4.38 (s, 2 H), 7.41–7.61 (m, 7 H), 8.46 (d, 1 H, <i>J</i> = 9), 10.48 (s, 1 H)	346 (M ⁺ , 14), 318 (31), 255 (100)
4j	31	133–135 (MeOH)	C ₁₃ H ₁₂ O ₂ S ₂ (264.4)	1670, 1615	1.07 (t, 3 H, <i>J</i> = 7), 1.76–1.94 (m, 4 H), 7.45–7.66 (m, 3 H), 8.48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8, 2), 10.49 (s, 1 H)	264 (M ⁺ , 6), 194 (100)
4k	55	212–214 (DMF)	C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ O ₂ S ₂ (381.3)	1660, 1610	4.44 (s, 2 H), 7.23–7.66 (m, 6 H), 8.51 (d, 1 H, <i>J</i> = 9), 10.49 (s, 1 H)	380 (M ⁺ , 2), 309 (100)
4l	46	117–118 (EtOH)	C ₁₃ H ₁₀ O ₂ S ₂ (262.4)	1645, 1600	3.81 (dt, 2 H, <i>J</i> = 7, 1), 5.35 (dd, 1 H, <i>J</i> = 10, 1), 5.46 (dd, 1 H, <i>J</i> = 17, 1), 5.86–6.06 (m, 1 H), 7.45–7.67 (m, 3 H), 8.49 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8, 2), 10.49 (s, 1 H)	262 (M ⁺ , 100)
4m	45	168–170 (BuOH)	C ₁₃ H ₈ O ₂ S ₂ (260.3)	1640, 1620	5.16 (d, 2 H, <i>J</i> = 3), 6.04 (t, 1 H, <i>J</i> = 3), 7.29–7.70 (m, 3 H), 8.44–8.58 (m, 1 H), 10.53 (s, 1 H)	260 (M ⁺ , 100)
5	85	165–167 (EtOH)	C ₁₀ H ₆ O ₂ S ₂ (222.3)	1655, 1610	7.31–7.63 (m, 3 H), 8.34–8.38 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7, 2), 10.37 (s, 1 H)	222 (M ⁺ , 100)

^a Nicht korrigiert.

^b Für alle Verbindungen liegen zufriedenstellende Elementaranalysen vor: C ± 0.29, H ± 0.13, Cl ± 0.14, S ± 0.24.

^c Aufgenommen mit einem Zeiss Specord 71 IR.

^d Aufgenommen mit einem Bruker NMR-Spektrometer WP 200 und Bruker AC 80.

^e Aufgenommen mit einem M. v. Ardenne Massenspektrographen.

Reaktionsgemisch wurde weitere 8 h gerührt und dann über Nacht bei r. t. stehengelassen. Am nächsten Tag wurde mit Et₂O (200 mL) versetzt, abgesaugt, mit Et₂O (200 mL) gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausbeute: 87–92 %.

2-Alkylthio-4-oxo-4H-1-benzothiin-3-carbaldehyde **4a–m und 2-Mercapto-4-oxo-4H-1-benzothiin-3-carbaldehyd (**5**); allgemeine Arbeitsvorschrift:**

Zu einer Lösung von **1a–c** (100 mmol) in abs. DMF (100 mL) wurde CS₂ (6 mL, 100 mmol) gegeben und anschließend unter Kühlung (CO₂/MeOH, –10 °C) NaH (2.4 g, 100 mmol). Das Gemisch wurde dann 3 h bei r. t. gerührt und nachfolgend unter Kühlung (Eis/H₂O) mit dem entsprechenden Alkylierungsmittel (100 mmol) versetzt. Nach weiteren 3 h Rühren bei r. t. wurde die Lösung auf Eis/H₂O (300 mL) gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert.

Bei der Verbindung **5** wurde vor dem Alkylierungsschritt auf Eis/H₂O gegossen, mit 1 N HCl angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und aus EtOH umkristallisiert (Tabelle).

- (1) Rudolf, W.-D.; Köditz, J.; Tersakian, A.; Chatterjee, S.K. *Liebigs Ann. Chem.* im Druck.
- (2) von Auwers, K.; Schmidt, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1925**, *85*, 535.
- (3) Chen, C.H.; Reynolds, G.A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3144.
- (4) Giles, P.R.; Marson, C.M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1303.
- (5) Rudolf, W.-D.; Augustin, M. *J. Prakt. Chem.* **1981**, *323*, 55.
- (6) Chauhan, S.M.S.; Still, I.W.J. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2000.
- (7) Nakazumi, H.; Ueyama, T.; Kitao, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1593.