

Zur Synthese von 6-nitrosubstituierten 2H-Benzo[b]thiopyran-Derivaten aus 2-Mercapto-5-nitro-benzaldehyd

M. Weiffenfels, M. Pulst und D. Greif

Leipzig, Sektion Chemie der Universität

Bei der Redaktion eingegangen am 4. Juli 1991.

Herrn Prof. Dr. Alexandru Balaban zum 60. Geburtstag gewidmet

About the Synthesis of 6-nitro-substituted 2H-Benzo[b]thiopyran Derivatives Starting from 2-Mercapto-5-nitro-benzaldehyde

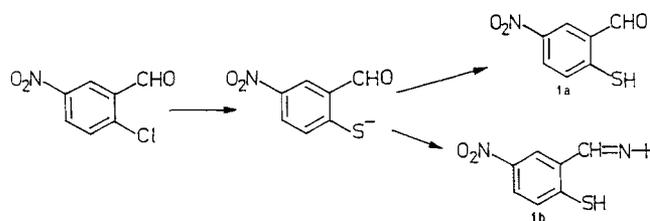
Abstract. Benzene derivatives useful as C₃S-building blocks for the synthesis of 2H-benzo[b]thiopyrans are not easily available. The synthesis starting with 2-chloro-benzaldehyde via 2-chloro-5-nitro-benzaldehyde to 2-mercapto-5-nitro-benzaldehyde-tert-butylimin **1b** and its cyclisation to 2H-benzo[b]thiopyrans (**2a – h**) and (**3a – d**) is described. By reaction with ac-

ceptor substituted alkenes, e.g. acroleine or ω -nitrostyrene respectively 2-chloro-propenes, e.g. substituted β -chloroacroleines or 2-chloro-propene-1,3-dicarboxylates the compounds **2a – h** and **3a – d** are obtained. Vilsmeier's reaction of the diester **3d** with DMF/POCl₃ yields the formyl compound **4**.

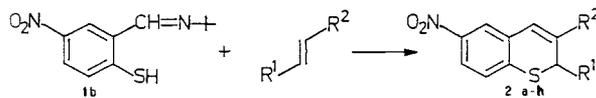
Eine Vielzahl von in 2- bzw. 3-Position des Ringsystems funktionell substituierten 2H-Thiopyranen ist auf einfache Weise durch Reaktion von C₃S-Bausteinen und acceptorsubstituierten Alkenen bzw. 2-Chlorpropenen zugänglich. Für diese [C₃S + C₂]-Cyclisierungsreaktionen erwiesen sich Monothio- β -dicarbonylverbindungen und deren verschiedene Stabilisierungsformen, wie Enaminothioketone oder Dicyclohexylammoniumsalze von β -Thioxoaldehyden als geeignete C₃S-Bausteine [1]. Wie wir fanden, bereitet die formale Übertragung dieses Synthesepinzips von den monocyclischen Thiopyranen auf die benzokondensierten Systeme Schwierigkeiten bezüglich der Bereitstellung geeigneter, d. h. sowohl stabiler als auch genügend reaktiver Benzolderivate. So ist z. B. 2-Mercaptobenzaldehyd schwer zugänglich und auch instabil, weil er sehr schnell zum Disulfid oxidiert wird [2].

Wir berichten nun über die erfolgreiche Verwendung von 2-Mercapto-5-nitro-benzaldehyd **1a** und des mittels tert-Butylamin zugänglichen tert-Butylaldimin **1b** zur Darstellung der Titelverbindungen. Ausgehend von 2-Chlor-benzaldehyd gewinnt man durch dessen Nitrierung problemlos 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd [3]. Durch nucleophile Substitution des Halogenatoms mittels Natriumsulfidnonahydrat gelangt man zum

Natriumsalz von **1a**, das durch Ansäuern in **1a** übergeführt wird. Durch Einwirken von tert-Butylamin erhält man die stabile, gut kristallisierende Substanz **1b** [4], die sich als Depotform eignet und über die erforderliche Reaktivität verfügt.

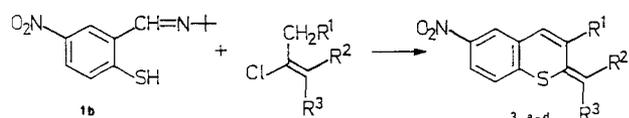


Umsetzungen von **1b** mit Acrolein, Crotonaldehyd, Zimtaldehyd, Methylvinylketon und ω -Nitrostyrol führen unter den Bedingungen der [4 + 2]-Cycloaddition in siedendem Benzol unter Eliminierung von tert-Butylamin zu 3-substituierten 6-Nitro-2H-thiochromenen **2a – h**.



Mit den oben genannten α,β -ungesättigten Aldehyden ($R^1 = H, CH_3, C_6H_5$; $R^2 = CHO$) entstehen im unpolaren Lösungsmittel Benzol die entsprechenden freien 2H-Benzo[b]thiopyran-3-carbaldehyde, während beim Arbeiten in polar-protischen Lösungsmitteln, wie Methanol oder Ethanol mittels des frei gesetzten tert-Butylamin die entsprechenden Aldimine entstehen und isoliert werden. Der Einsatz von Methylvinylketon führt erwartungsgemäß zur 3-Acetylverbindung **2g**, ebenso entsteht aus ω -Nitrostyrol die zu erwartende Nitroverbindung, d. h., 3,6-Dinitro-2-phenyl-2H-thiochromen **2h** (Tabellen 1 und 2).

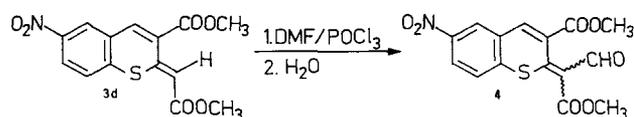
Die aktivierten 2-Chlor-propenderivate **A**[5] und **B**[6] ermöglichen bei der Reaktion mit **1a** oder **1b** die Synthese verschiedener substituierter 2-Methylen-6-nitro-2H-benzo[b]thiopyrane **3a-d**.



- A:** $R^1 = H, R^2 = CH_3, R^3 = CHO$;
 $R^1 = H, R^2 = C_6H_5, R^3 = CHO$;
 $R^1 - R^2 = (CH_2)_3, R^3 = CHO$
B: $R^1 = COOCH_3, R^2 = H, R^3 = COOCH_3$

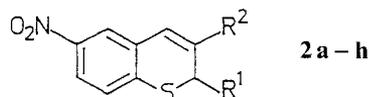
Dabei geht man experimentell so vor, daß man entweder **1a** oder **1b** zusammen mit einem der 2-Chlor-propenderivate **A** oder **B** in Methanol auflöst, diese Mischung mit der äquivalenten Menge Triethylamin versetzt und solange unter Rückfluß erhitzt, bis im Dünnschichtchromatogramm keine Ausgangsverbindungen mehr nachgewiesen werden können. Nach Abkühlen bzw. Einengen der Reaktionslösungen kristallisieren die Produkte aus (Tabellen 3 und 4).

Zur Einführung der Formylgruppe an der exocyclischen Methylengruppe in **3d** als Beispiel wurde die Vilsmeier-Reaktion mit einem Überschuß an Reagens durchgeführt. Nach der Hydrolyse konnte Verbindung **4** in 79%iger Ausbeute isoliert werden.



Für die 2-Formylmethylene-6-nitro-2H-benzo[b]thiopyrane **3a-c** zeigen die IR-Spektren niedrigere Wellenzahlen, als allgemein für Aldehyde erwartet werden können. Ursache dafür kann das System konjugierter Doppelbindungen und die Aromatisierungstendenz

Tabelle 1 Subst. 6-Nitro-2H-thiochromene (**2a-h**)



Nr.	R ¹	R ²	Ausb. (%)	Fp. (°C) (Lsgm.)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse (Ber./Gef.)			
						C	H	N	S
2a	H	CHO	85	180–182 (EtOH)	C ₁₀ H ₇ NO ₃ S (221,23)	54,29 54,31	3,19 3,51	6,33 6,42	14,49 14,99
2b	H	CH = N-C(CH ₃) ₃	70	125–126 (MeOH/H ₂ O, 1:1)	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S (276,36)	60,85 61,02	5,84 5,52	10,14 10,21	11,60 11,33
2c	CH ₃	CH = N-C(CH ₃) ₃	85	117–118 (EtOH)	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ S (290,39)	62,04 61,91	6,25 6,31	9,65 8,43	11,04 11,24
2d	C ₆ H ₅	CHO	65	187–188 (EtOH)	C ₁₆ H ₁₁ NO ₃ S (297,33)	64,63 64,60	3,73 3,81	4,71 4,62	10,78 10,85
2e	C ₆ H ₅	CH = N-C(CH ₃) ₃	80	146–147 (MeOH/H ₂ O, 1:1)	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ S (352,46)	68,16 68,14	5,72 5,71	7,95 7,84	9,10 9,22
2f	H	COCH ₃	85	157–158 (MeOH)	C ₁₁ H ₉ NO ₃ S (235,26)	56,16 56,25	3,86 4,50	5,95 6,07	13,63 13,50
2g	H	COCH ₃	85	157–158 (MeOH)	C ₁₁ H ₉ NO ₃ S (235,26)	56,16 56,25	3,86 4,50	5,95 6,07	13,63 13,50
2h	C ₆ H ₅	NO ₂	85	204–205 (Z.) (Toluol/PE, 1:1)	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₄ S (314,32)	57,32 57,40	3,21 3,30	8,91 8,85	10,20 10,25

Tabelle 2 Spektroskopische Daten der Verbindungen (2a – h)

Nr.	IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$	UV-VIS (CHCl_3) $\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$ ($\lg \epsilon$)	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm)	MS (70 eV)
2a	1675 1510 1340	360 (3,86)	3,79 (s,2H,H-2); 7,55 (d,1H,J = 8,7 Hz,H-8); 7,72 (s,1H,H-4); 8,07 (dd,1H,J ₁ = 2,5 Hz,J ₂ = 8,7 Hz, H-7); 8,31 (d,1H,J = 2,5 Hz,H-5); 9,65 (s,1H,CHO)	221 (M^+) 192 ($\text{M}^+ - \text{CHO}$)
2b	1510 1340	365 (3,88)	CDCl_3 : 1,18 (s,9H,C(CH_3) ₃); 3,87 (s,2H,H-2); 6,69 (s,1H,H-4); 7,26 (d,1H,J = 8,1 Hz,H-8); 7,81 – 8,01 (m,2H,H-5,H-7)	276 (M^+) 220 ($\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$)
2c	1510 1340	365 (3,91)	1,43 (s,9H,C(CH_3) ₃); 1,45 (d,3H,J = 7 Hz, CH_3); 4,54 (q,1H,J = 7 Hz,H-2); 7,25 (s,1H,H-4); 7,67 (m,1H,H-8); 8,17 – 8,31 (m,3H,H-5,H-7,CH = N)	290 (M^+) 233 ($\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$)
2d	1675 1510 1345	355 (3,86)	CDCl_3 : 5,28 (s,1H,H-2); 7,11 (m,5H _{arom.}); 7,31 (d,1H,J = 8,2 Hz,H-8); 7,46 (s,1H,H-4); 7,99 (dd,1H,J ₁ = 2,5 Hz,J ₂ = 8,2 Hz,H-7); 8,24 (d,1H, J = 2,5 Hz,H-5); 9,67 (s,1H,CHO)	297 (M^+) 268 ($\text{M}^+ - \text{CHO}$)
2e	1510 1340	367 (3,93)	1,36 (s,9H,C(CH_3) ₃); 5,63 (s,1H,H-2); 7,1 (m, 5H _{arom.}); 7,38 (s,1H,H-4); 7,46 (m,1H,H-8) 7,87 (s,1H,CH = N); 7,99 (m,1H,H-7); 8,21 (m,1H,H-5)	352 (M^+) 295 ($\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$)
2f	1680 1510 1340	Löslichkeit zu gering	Löslichkeit zu gering	340 (M^+) 311 ($\text{M}^+ - \text{CHO}$)
2g	1660 1510 1340	358 (3,87)	2,68 (s,3H,COCH ₃); 4,01 (s,2H,H-2); 7,78 (d,1H, J = 8 Hz,H-8); 8,07 (s,1H,H-4); 8,26 (dd,1H, J ₁ = 2,3 Hz,J ₂ = 8 Hz,H-7); 8,56 (d,1H,J = 2,3 Hz,H-5)	235 (M^+) 192 ($\text{M}^+ - \text{COCH}_3$)
2h	1510 1340	410 (3,53)	6,23 (s,1H,H-2); 7,46 (m,5H _{arom.}); 7,66 – 7,83 (m,2H,H-4,H-8); 8,36 (dd,1H,J ₁ = 2,8 Hz,J ₂ = 8 Hz, H-7); 8,94 (d,1H,J = 2,8 Hz,H-5)	314 (M^+) 268 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2$)

Tabelle 3 Substituierte 6-Nitro-2-methylen-2H-benzothiopyrane (3a – d)

Nr.	R ¹	R ²	R ³	Ausb. (%)	Fp.(°C) (Lsgm.)	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse (Ber./Gef.)			
							C	H	N	S
3a	H	CH_3	CHO	25	234 – 236 (MeOH)	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ (247,27)	58,29	3,67	5,66	12,96
							58,17	3,59	5,55	12,69
3b	H	C_6H_5	CHO	73	241 – 242 (MeOH)	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (309,34)	66,01	3,58	4,53	10,36
							65,76	3,97	4,71	10,17
3c	$-(\text{CH}_2)_3-$		CHO	20	206 – 207 (MeOH)	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (273,31)	61,52	4,06	5,12	11,73
							61,11	4,10	5,12	11,74
3d	COOCH_3	H	COOCH_3	80	242 – 243 (AcOH)	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_6\text{S}$ (321,31)	52,33	3,45	4,36	9,98
							52,52	3,47	4,34	9,87

der Schwefelheterocyclen zu Thiopyryliumverbindungen sein. In den UV-VIS-Spektren liegen die Absorptionsmaxima von 3a–d und 4 mit 390 bis 420 nm im Erwartungsbereich. Charakteristisch für die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 3a–c und 4 sind die chemischen Verschiebungen der Formylprotonen zwischen 9,74 und 10,11 ppm. Dabei weisen 3a und 4 jeweils zwei Signale auf, die durch E-Z-Isomerie verursacht werden, während für 3b und 3c jeweils nur ein Signal für die Formylgruppe beobachtet wurde. Eine genaue Zuordnung der Konfiguration konnte nur für 3c getroffen werden, da für diese Verbindung aufgrund

der Struktur der Ausgangsverbindung eine Z-Fixierung vorgegeben ist. In den Massenspektren findet man in allen Fällen die Bruchstücke $\text{M}^+ - 28$ (-CO), $\text{M}^+ - 29$ (-CHO) und $\text{M} - 47$ (- HNO_2). Zusammen mit dem Molpeak ergeben diese Bruchstücke die Peaks stärkster Intensität.

Beschreibung der Versuche

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden auf einem Mikrohitztafel nach Boëtius bestimmt und stellen korrigierte Werte

Tabelle 4 Spektroskopische Daten der Verbindungen **3 a – d**

Nr.	IR(KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$	UV-VIS (CDCl_3) $\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$ (lg ϵ)	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$	MS (70eV)
3 a	1640 1345	391 (4,25)	1,90 (s,3H, CH_3); 2,16 (s,3H, CH_3); 6,82 – 8,20 (m,5 $\text{H}_{\text{arom.}}$); 9,84 (1H,CHO), 10,1 (s,1H,CHO)	247 (M^+) 218 ($\text{M}^+ - \text{CHO}$)
3 b	1640 1345	419 (4,27)	7,01 – 7,53 (m,7 $\text{H}_{\text{arom.}}$); 7,64 (d,1H, $J = 9 \text{ Hz}$, H-8); 8,14 – 8,25 (m,2H,H-5,H-7); 9,74 (s,1H,CHO)	309 (M^+) 280 ($\text{M}^+ - \text{CHO}$)
3 c	1640 1345	413 (4,31)	1,78 – 2,0 (m,2 $\text{H}_{\text{aliph.}}$); 2,58 – 2,81 (m,4 $\text{H}_{\text{aliph.}}$); 6,48 (s,1H,H-4); 7,43 (d,1H, $J = 9 \text{ Hz}$,H-8); 8,0 – 8,1 (m,2H,H-5,H-7), 9,88 (s,1H,CHO)	273 (M^+) 244 ($\text{M}^+ - \text{CHO}$)
3 d	1720 1690 1345	380 (4,19)	3,78 (s,3H, OCH_3); 3,93 (s,3H, OCH_3); 6,65 (s,1H,-CH=); 7,48 (d,1H, $J = 7 \text{ Hz}$,H-8); 7,63 (s,1H,H-4); 8,12 (m,1H,H-7); 8,2 (s,1H,H-5)	321 (M^+) 262 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$)

dar. Die IR-Spektren wurden auf einem Spektralphotometer Specord IR-75 (Fa. Carl-Zeiss Jena) gemessen. Die UV-VIS-Spektren wurden auf einem Spektralphotometer Specord M-40 (Fa. Carl-Zeiss Jena) aufgenommen. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden auf einem 80 MHz-Spektrometer BS 587 C (Fa. Tesla) unter Verwendung von HMDS als innerem Standard aufgenommen. Die Elementaranalysen wurden auf einem CHN-O-RAPID-Analyzer (Fa. Heraeus) bestimmt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-substituierten 6-Nitro-2H-thiochromenen (**2 a – h**)

10 mmol 2-Mercapto-5-nitro-benzaldehyd-tert-butylimin **1 b** und 30 mmol des aktivierten Olefins (Acrolein, Crotonaldehyd u. a.) werden in 35 ml Benzol solange unter Rückfluß erhitzt, bis keine Entwicklung von tert.-Butylamin mehr nachzuweisen ist (20 – 24 Stunden). Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum abgezogen und der Rückstand umkristallisiert (Analytische und spektroskopische Daten sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von substituierten 2-Methylen-6-nitro-2H-thiochromenen (**3 a – d**)

10 mmol 2-Mercapto-5-nitro-benzaldehyd **1 a** bzw. 10 mmol 2-Mercapto-5-nitro-benzaldehyd-tert-butylimin **1 b** und 15 mmol des jeweiligen 2-Chlor-propenderivates **A** oder **B** werden zusammen in 50 ml Methanol gelöst und mit 15 mmol frisch destilliertem Triethylamin versetzt. Anschließend erhitzt man solange unter Rückfluß, bis keine Ausgangsverbindung im Dünnschichtchromatogramm mehr nachweisbar ist (3 – 5 Stunden). Nach dem Abkühlen bzw. Einengen der Reaktionsmischung kristallisieren die Produkte. Man saugt ab und kristallisiert um (Analytische und spektroskopische Daten sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt).

2-(Formyl-methoxycarbonyl-methylen)-2H-benzo[b]thiopyran-3-carbonsäuremethylester (**4**)

Zu einer Mischung von 2,34 g (32 mmol) DMF und 20 ml getrocknetem Chloroform tropft man unter Rühren und Eiskühlung 3,58 g (24 mmol) Phosphoroxidchlorid und rührt eine Stunde bei Raumtemperatur. Nun fügt man 3,21 g (10 mmol) **3 d**, suspendiert in 80 ml trockenem Chloroform, unter Rühren und Kühlen portionsweise zu. Nach kurzer

Zeit entsteht eine rote klare Lösung. Die Reaktionsmischung wird 11 Stunden bei 55 – 60 °C gerührt. Nach dem Erkalten wird in einer Mischung aus 150 ml Eiswasser und 10 g Natriumacetat hydrolysiert und nachgerührt, bis Raumtemperatur erreicht ist. Man trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit je 40 ml Chloroform, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet mit CaCl_2 . Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende orangefarbene Rückstand wird durch Digerieren mit wenig Methanol zur Kristallisation gebracht. Fp.: 241 – 43 °C (Toluol) Ausb.: 1,2 g (80 %) $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_7\text{S}$ Ber.: C 51,48 H 3,14 N 4,01 S 9,18 (349,31) Gef.: C 52,04 H 3,63 N 3,92 S 8,87 IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1345, 1520, 1640, 1700, 1720 UV-VIS (CHCl_3), $\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$ (lg ϵ): 396 (4,01) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3,87 (s, 3H, OCH_3); 3,95 (s, 3H, OCH_3); 7,74 – 8,52 (m, 4 $\text{H}_{\text{arom.}}$); 9,89 (s, 1H, CHO), 10,01 (s, 1H, CHO) MS (70eV): 349 (M^+), 321 ($\text{M}^+ - \text{CO}$), 302 ($\text{M}^+ - \text{HNO}_2$), 290 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$), 274 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2 - \text{CHO}$)

Literatur

- [1] D. Greif, M. Pulst, M. Weißenfels: *Synthesis* **1987**, 456; M. Pulst, D. Greif, M. Weißenfels, G.J.S. Doad, F. Scheinmann: *J. Chem. Res. (S)* **1989**, 300.
- [2] M. Pulst: Dissertation zur Promotion B, Universität Leipzig 1984.
- [3] H. Erdmann: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **272** (1893) 148.
- [4] N.S. Korobov, V.I. Minkin, L.E. Nivoroshkin: *Zh. Org. Khim.* **11** (1975) 836.
- [5] M. Pulst, M. Weissenfels: *Z. Chem.* **16** (1976) 337.
- [6] T.A. Bryson, T.M. Dolak: *Org. Synth.* **57** (1977) 62.

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. M. Weißenfels
Sektion Chemie der Universität Leipzig,
WB Organische Chemie
Talstr. 35
O-7010 Leipzig, Bundesrepublik Deutschland