

K. Görlitzer

Untersuchungen an 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen¹⁾, 3. Mitt.

Untersuchungen an β -Ketoestern

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 25. Juni 1974)

Aus dem β -Keto-ester **2b** wird mit Thiophenol in PPS das anellierte Thiochromon **3b** erhalten. Die Synthese der β -Keto-amide **6** und **8** wird beschrieben. Tautomerie und H-Brückenbindungen der 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen **2**, **6** und **8** werden mit spektroskopischen Methoden untersucht.

Investigations on β -Ketoesters

The β -keto-ester **2b** gives with thiophenol in PPA the anellated thiochromone **3b**. The synthesis of the β -keto-amides **6** and **8** is described. Tautomerism and H-bonding of the 1,3-dicarbonyl-compounds **2**, **6** and **8** is investigated by spectroscopic methods.

Nachdem die Synthese anellierter Chromone aus 1,3-Diketonen¹⁾ gelungen war, bot sich eine elegante Darstellungsmethode für die analogen Thiochromone aus β -Keto-carbonsäureestern an. Bossert²⁾ war es bereits gelungen, 2-Carbäthoxy-3-hydroxybenzo[b]furan³⁾ (**2g**) mit Thiophenol in Polyphosphorsäure (PPS) zur 3-Phenylthio-Verbindung zu kondensieren, die in PPS bei höherer Temperatur zum Benzo-furo-[3,2-b][1]-thiochromon (**3a**) cyclisierte.

Die benötigten β -Keto-ester (**2**) wurden durch Dieckmann-Kondensation der Ester **1** dargestellt³⁻¹¹⁾. **2a** und **2b** sind auch durch Claisen-Esterkondensation von Indan-1-on mit Kohlensäureestern zugänglich¹²⁾.

1 1. Mitt. K. Görlitzer, Arch. Pharmaz. 307, 523 (1974).

2 Mitt. K. Görlitzer, Arch. Pharmaz. 308, 81 (1975).

2 F. Bossert, Tetrahedron Letters (London) 1968, 4375.

3 W. Dieckmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 2470 (1922).

4 A. F. Titley, J. chem. Soc. (London) 1928, 2571.

5 D. Vorländer und R. v. Schilling, Liebigs Ann. Chem. 301, 349 (1898).

6 D. Vorländer, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 1683, 1696 (1902).

7 D. Vorländer und E. Mumme, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 1700 (1902).

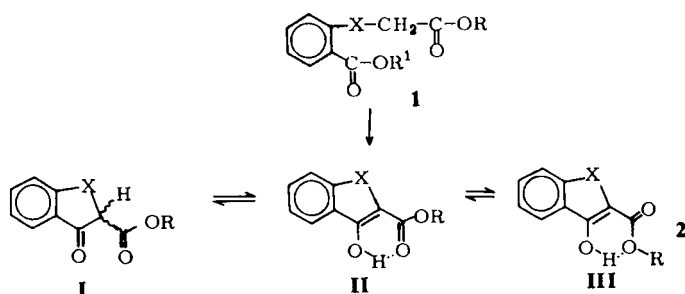
8 P. Friedländer, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 1867 (1899).

9 K. v. Auwers, Liebigs Ann. Chem. 393, 352 (1912).

10 P. Friedländer, Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 1060 (1906).

11 N. D. Heindel, V. B. Fish, M. F. Ryan und A. R. Lepley, J. org. Chemistry 32, 2678 (1967).

12 H. O. House und C. B. Hudson, J. org. Chemistry 35, 647 (1970).



2	X	R	2	X	R
a	CH ₂	CH ₃	f	O	CH ₃
b	CH ₂	C ₂ H ₅	g	O	C ₂ H ₅
c	NH	CH ₃	h	S	CH ₃
d	NH	C ₂ H ₅	i	S	C ₂ H ₅
e	NCH ₃	CH ₃			

Die IR- und NMR-Spektren von **2** zeigen erhebliche Unterschiede. IR- und NMR-Spektren von **2a, b** beweisen, daß ein Gleichgewicht zwischen der Dicarbonyl-Verbindung **I** und dem cis-Chelat **II** vorliegt. *Dieckmann*³⁾ ermittelte durch "Brom-Titration", daß der Enol-Gehalt von **2b** etwa 25 % beträgt.

Im NMR-Spektrum von **2a** in CCl₄ tritt bei 10,3 ppm die Resonanz für ein chelatisiertes Enol-Proton auf; der Enol-Gehalt beträgt in CCl₄ 46 % und sinkt in Aceton d₆ auf 17 % ab.

Da **2b** flüssig ist, kann das Tautomerie-Gleichgewicht der Substanz direkt gemessen werden; der Enol-Gehalt beträgt 16,2 %. Der Enol-Anteil von **2b** erreicht im unpolaren CCl₄ mit 39 % ein Maximum und im stark polaren DMSO mit 10 % ein Minimum.

Die β -Keto-ester **2h, i** müssen dagegen als cis-Chelate **II** vorliegen.

Ein Keton-Anteil der Thionaphthen-Derivate ist NMR-spektroskopisch nicht eruiert; Enol-Protonen treten bei 10–10,2 ppm auf. Das IR-Spektrum zeigt nur eine chelatisierte Ester-Carbonyl-Valenzschwingung bei 1635–1650/cm.

Die spektroskopischen Daten der β -Keto-ester **2c–e** in Lösungen sprechen für ein Gleichgewicht der cis-Chelate **II** und **III**. Eine Fixierung in der trans-Enol-Form wird aus energetischen Gründen ausgeschlossen.

Im NMR-Spektrum wird das OH-Proton bei 8,2–8,5 ppm gefunden; ein Keton-Anteil ist nicht nachweisbar. Was NMR-spektroskopisch auf Grund der schnellen Relaxationszeit als Mittel in Form eines Signals auftritt, kann innerhalb der IR-Zeitskala durch deutlich getrennte Absorptionen der Carbonyl- und OH-Valenzschwingungen sichtbar gemacht werden. Hinweise auf einen Keton-Gehalt gibt das IR-Spektrum jedoch nicht. Festkörper-IR-Spektren zeigen dagegen, daß die Indol-Derivate **2c–e** cis-Chelat-Struktur **II** besitzen.

Von **2g** ist bekannt¹³⁾, daß die Substanz zu einem – wenn auch sehr geringen – Anteil als Keton vorliegt und *Michael*-Additionen ermöglicht. Der kristalline β -Keto-ester **2g** wird bei längerem Aufbewahren zuerst flüssig und erstarrt schließlich unter Ausscheidung von Nadeln zu einer halbfesten Masse. Die spektroskopischen Ergebnisse von **2g**, **f** weisen auf ein Gleichgewicht der Dicarbonyl- und cis-Enolchelate $I \rightleftharpoons II \rightleftharpoons III$ hin.

IR-Spektren in KBr der festen kristallinen Form von **2f**, **g** mit ν_{CO} : 1660–1670/cm beweisen, daß cis-Chelate **II** vorliegen; in $CHCl_3$ werden dagegen mehrere getrennte Carbonyl-Valenzschwingungen registriert, was neben einem Gleichgewicht der cis-Chelate **II** und **III** nur durch das Vorliegen eines gewissen Keton-Anteils erklärt werden kann (s. Abb. 1 und 2).

Der Keton-Gehalt von **2f**, **g** liegt außerhalb der NMR-Nachweisgrenze; Enol-Protonensignale treten bei 8,2–8,7 auf. Andererseits werden für die Methylen- und Methyl-Protonen des β -Keto-esters **2g** in der flüssigen und halbfesten Modifikation jeweils 4 sich überlagernde Resonanzsignale ermittelt (s. Abb. 3). Die UV-Spektren der flüssigen und halbfesten Zustandsformen von **2g** sind nahezu identisch, unterscheiden sich aber deutlich von dem der kristallinen Modifikation (s. Abb. 4). Qualitativ läßt sich abschätzen, daß die Phasenumwandlung mit einer Zunahme des Ketonanteils verbunden ist und dieser schließlich stark überwiegt.

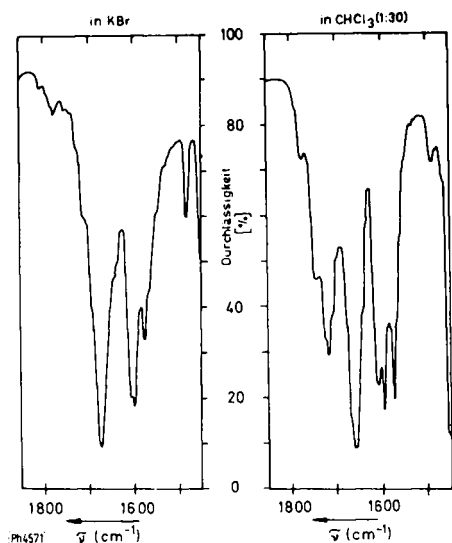


Abb. 1: Ausschnitt der IR-Spektren von **2f** (KBr und $CHCl_3$)

13 H. Henecka, Chem. Ber. 81, 203 (1948).

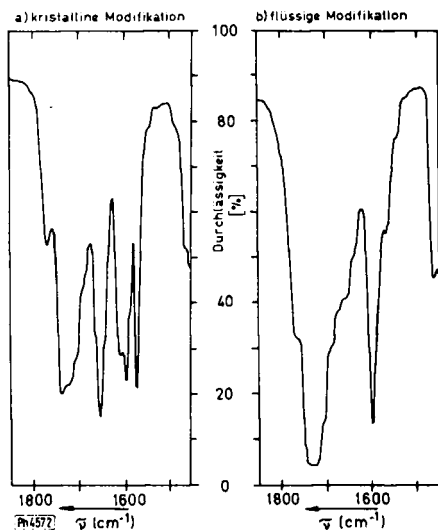
IR-Spektrum von **2g** in CHCl_3 

Abb. 2: Ausschnitt der IR-Spektren von **2g** (kristalline und flüssige Modifikation) (CHCl_3)

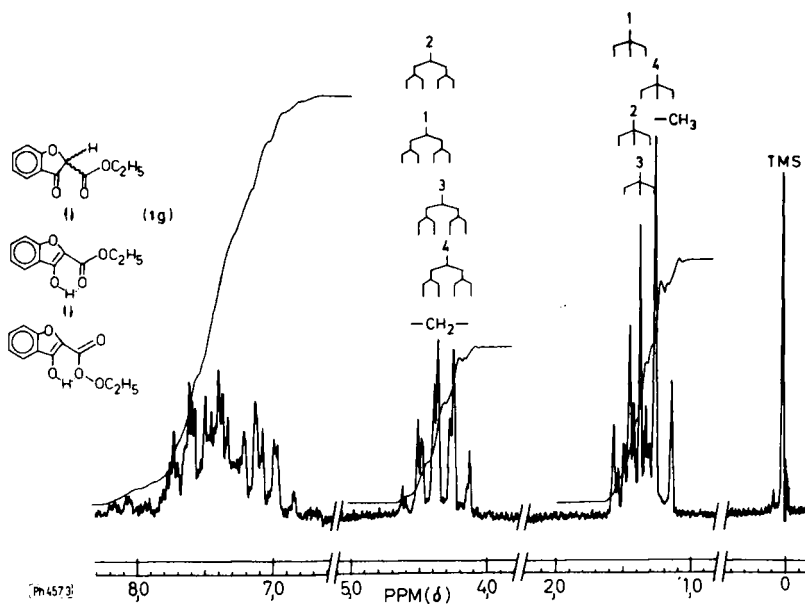


Abb. 3: NMR-Spektrum von **2g** (flüssige Modifikation) (CCl_4)

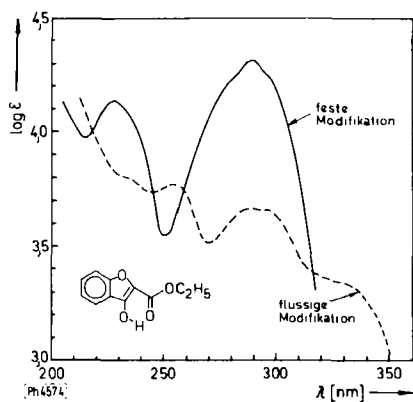
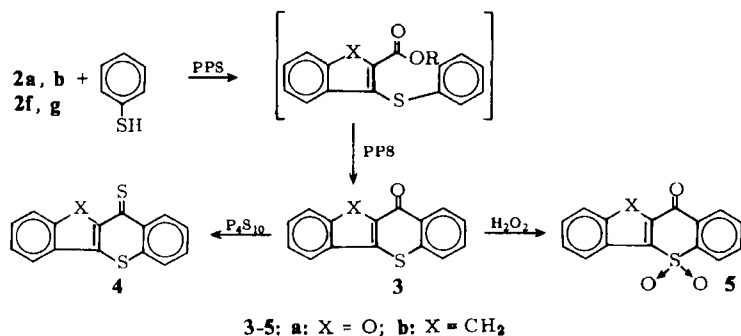


Abb. 4: UV-Spektren von **2g** (kristalline und flüssige Modifikation) (Methanol)

Die Umsetzung der β -Keto-ester **2c–e, h** und **i** mit Thiophenol in PPS ergab je nach den Reaktionsbedingungen stets nur ölige Schmierer bzw. farbige Zersetzungsprodukte, die sich nicht kristallisieren ließen. Als Ursache für das Mißlingen der Kondensation der β -Keto-ester **2c–e, h** und **i** mit Thiophenol kann man vollständige Enolisierung und das Vorliegen starker intramolekularer H-Brückenbindungen annehmen. Andererseits kann unter den Reaktionsbedingungen die Bildung indigoider Farbstoffe ausschlaggebend sein. **2b** ergibt mit Thiophenol in PPS direkt das anellierte Thiochromon **3b**. Das Experiment macht wahrscheinlich, daß die Kondensationsreaktion von der Konzentration des Keton-Anteils abhängt.

Die Thiochromone **3** geben mit P_4S_{10} die Thiocarbonyl-Verbindungen **4**, mit H_2O_2 in Eisessig werden die Sulfone **5** erhalten, **5b** ist wegen der vinylogenen Sulfon-Gruppe CH-acid und löst sich in Alkalien unter Rotfärbung.



IR-, NMR- und Massenspektren beweisen die Strukturen **3, 4** und **5**; besonders charakteristisch sind die Verschiebungen der Absorptionsbanden des UV-Spektrums (s. Abb. 5). Beim Übergang von **3** nach **4** nimmt der Polymethin-Charakter zu, durch Oxidation zum Sulfon **5** wird er aufgehoben.

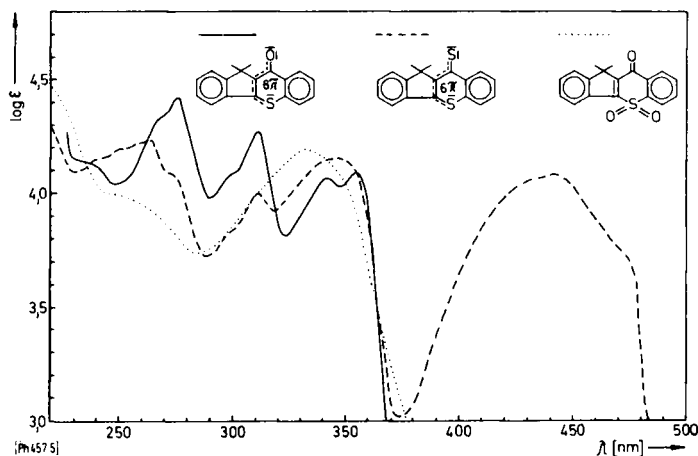


Abb. 5: UV-Spektren von 3b, 4b und 5b (in Dioxan)

Die β -Keto-ester 2 lassen durch Umsetzung mit Aminen als Reaktionsprodukte β -Ketoamide, Enamine oder β -Enamino-amide erwarten. 2c–i gaben mit Aminen jedoch nur Salze, während aus 2a, b durch Aminolyse die β -Keto-amide 6 gebildet wurden, die nach den spektroskopischen Daten in der Keto-Form vorliegen. Das Anilid 6a war durch Erhitzen des Kalium-Salzes von 2b mit Anilin bereits dargestellt worden¹⁴⁾.

6	R ¹	R ²
a	H	H
b	CH ₃	H
c	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
d	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	
e	(CH ₂) ₄	

Die UV-Spektren von 6 zeigen Absorptionsbanden um 245 und 290 nm; Carbonyl-Valenzschwingungen werden im IR-Spektrum (KBr) zwischen 1690 und 1715/cm (5-Ring-Keton) sowie 1615 und 1645/cm (Amid I und II) registriert. Die NMR-Spektren (in CDCl₃) beweisen die Dicarboxyl-Struktur; neben den zu fordernden Signalen und Intensitäten ergibt die CH-CH₂-Gruppierung soweit auflösbar ein AB₂-, im Grenzfall ein ABX-System (6b), während Signale für die Enol-Form trotz Verstärkung nicht eruierbar sind.

Auch das Indoxylsäure-anilid¹⁵⁾ (8a) ist bekannt. Durch *Dieckmann*-Kondensation von Phenylglycin-anilid-o-carbonsäureestern¹⁵⁾ gelang es jedoch nur einmal, geringe Mengen der gewünschten Verbindung zu erhalten. Das Produkt gab mit Fe³⁺

14 A. D. Mitchell und J. F. Thorpe, J. chem. Soc. (London) 97, 2261 (1910).

15 D. Vorländer und H. Weissbrenner, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 555 (1900).

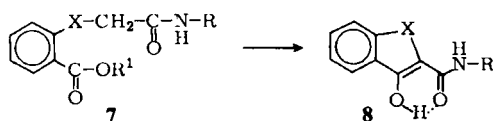
eine Grünfärbung, dann sofort einen gelben Niederschlag. Sonst konnte nur die Phenylglycin-anilid-o-carbonsäure **7d**¹⁵⁾ isoliert werden, die mit Fe^{3+} Rotfärbung zeigte.

Aus dem Amidester **7a**¹⁶⁾ wurden je nach Reaktionsbedingungen z. T. die Säure **7b**¹⁷⁾, Spuren einer nicht weiter untersuchten gelben Substanz (Schmp. 271°), die keine Fe^{3+} -Reaktion gab, sowie unverändertes **7a** erhalten.

Diese Ergebnisse veranlaßten dazu, die Anwendbarkeit der *Dieckmann*-Reaktion auch auf die alkylierten Salicylsäure- und Thiosalicylsäureester **7f–j** auszudehnen. *Merriman*¹⁸⁾ hatte versucht, **8b** aus 2-(2'-Carbäthoxy-phenyloxy)-acetamid mit Natrium in Benzol darzustellen, erhielt aber durch Verseifung des Esters nur die entsprechende Carbonsäure **7g**. Variation der Reaktionsbedingungen führte nur bei Anwendung von Natriumhydrid bei **7f** in Dioxan in geringen Mengen zu **8b**. **7h** ließ sich dagegen in Benzol mit Natriummethylat in guten Ausbeuten zum 3-Hydroxybenzo[b]furan-2-carbonsäureanilid (**8c**) umsetzen.

Die durch Reaktion von Thiosalicylsäuremethylester mit α -Chlor-acetamid bzw. -anilid mit Methylat in Methanol dargestellten S-alkylierten Ester **7c, f** gaben in Benzol mit Methylat in beiden Fällen die Thionaphthen- β -dicarbonyl-Verbindungen **8d, e**.

8a–e liegen nach den IR- und NMR-Spektren praktisch vollständig enolisiert vor.



7	X	R	R ¹	7	X	R	R ¹	8	X	R
a	NH	H	CH ₃	f	O	H	CH ₃	a	NH	C ₆ H ₅
b	NH	H	H	g	O	H	H	b	O	H
c	NH	C ₆ H ₅	CH ₃	h	O	C ₆ H ₅	CH ₃	c	O	C ₆ H ₅
d	NH	C ₆ H ₅	H	i	S	H	CH ₃	d	S	H
e	NH	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	j	S	C ₆ H ₅	CH ₃	e	S	C ₆ H ₅

16 Badische Anilin & Soda Fabrik AG, DRP 136779; C. 1902 II, 1351.

17 Leonhard & Co, DRP 120105; C. 1901, I, 978.

18 R. W. Merriman, J. chem. Soc. (London) 103, 1838 (1913).

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Angaben, Geräte¹⁾. UV (Lösungsmittel): $\lambda_{\max}$ in nm (log ϵ).

3-(2'-Carbomethoxy-phenyl)-propionsäuremethylester (1a)

10 g 3-(2'-Carboxy-phenyl)-propionsäure⁴⁾ werden in 100 ml MeOH gelöst und unter Einleiten von trockenem HCl 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Lösung wird auf Eis gegossen, dann mit Äther extrahiert. Nach Waschen der Ätherphase mit Wasser, 3proz. NaOH und wieder Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 wird der Rückstand durch Vakuumdestillation rektifiziert. Farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₅: 165–167°. Ausb.: 89 % d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (222,2) Gef.: Mol.-Masse 222 (ms).

IR (CHCl_3): 1730 (aliph. Ester), 1710 (arom. Ester).

NMR (CCl_4): δ_{B} 2,57 (ArCH_2) δ_{A} 3,25 (CH_2CO) (A_2B_2) J_{AB} 7,5 J/ δ = 0,19; s 3,58 (COOCH_3 , aliph.), s 3,84 (COOCH_3 , arom.), m 7,0–7,4 (3 arom. H), m 7,75–7,95 (H^3).

2-Carbomethoxy-indan-1-on (2a)

Zu einer auf 100° erhitzten Emulsion von 2,4 g Na in 50 ml Toluol wurde unter Rühren eine Lösung von 11,1 g 1a in 25 ml Toluol, dem 0,2 ml MeOH zugesetzt wurden, langsam zugetropft. Dann wird noch 5 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Zutropfen von 5 ml MeOH in 25 ml Toluol wird kalt gerührt, mit 250 ml Eiswasser versetzt und mit 3N HCl angesäuert. Die Toluol-Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und mit Aktivkohle entfärbt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 9 g eines orangefarbenen Öls, das in 60 ml MeOH gelöst und mit der Lösung von 5 g Kupferacetat in 75 ml Wasser versetzt wird. Der Kupferkomplex wird gewaschen und getrocknet. 6,7 g olivgrüne Kristalle, Schmp. 223–224° (Benzol).

IR (KBr): 1610 ($\text{C}\equiv\text{C}\cdots\text{C}$).

Der Kupferkomplex wird im Scheidetrichter in Äther suspendiert und so lange mit kleinen Mengen 30proz. H_2SO_4 unterschichtet und geschüttelt, bis die wäßrige Phase farblos bleibt. Es wird mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abdestilliert. Der ölige Rückstand erstarrt nach einiger Zeit zu fast farblosen Kristallen, Schmp. 56–58° (Lit.¹²⁾: 51–60° (Hexan)). Ausb.: 50 % d. Th.. Das IR-Spektrum ist mit dem nach¹²⁾ erhaltenen Produkt identisch. NMR (CD_3COCD_3): m 7,25–7,80 (4 arom. H), Enol-Form(II): s 3,85 (OCH_3), s 3,53 (CH_2); Diketo-Form (I): CH-CH_2 (AB_2) mit δ_{A} : 3,83 und δ_{B} : 3,60, J_{AB} : 8 Hz, $\Delta\nu/J$ = 1,75
+ Fe^{+3} : blauviolett

2-Carbäthoxy-indan-1-on (2b)

Darstellung analog¹²⁾ aus Indan-1-on und Kohlensäurediäthylester mit NaH. Ausb.: 86 % d. Th. Das IR-Spektrum ist mit dem nach³⁾ dargestellten Produkt identisch.

UV (MeOH): 247 (4,08), 293 (3,71).

IR: Enol-Form: 1705 (konj. Ester), 1640 ($\text{C}=\text{C}$); Diketo-Form: 1733 (Ester), 1718 (Keton).

NMR: m 7,10–7,75 (4 arom. H); Enol-Form: t 1,28 ($J=7$) (CH_3), q 4,24 ($J=7$) (CH_2), s 3,38 (CH_2) = 16 %; Diketo-Form: t 1,20 ($J=7$) (CH_3), q 4,15 ($J=7$) (CH_2), m 2,85–3,85 (CH-CH_2) = 84 %.
+ Fe^{+3} : blauviolett

2-Carbäthoxy-3-acetoxy-inden

10 mmol **2b**, 50 mg p-Toluolsulfonsäure und 10 ml Essigsäureisopropenylester werden 3 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. 3 ml Aceton enthaltendes Destillat werden während dieser Zeit aus der Mischung entfernt. Nach dem Erkalten wird Äther und 5 proz. NaHCO₃-Lösung zugesetzt, abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Aus der ätherischen Lösung wurde noch etwas Acetylierungsprodukt gewonnen. Farblose Nadeln, Schmp. 119–120° (Äthanol). Ausb.: 82 % d. Th.

C₁₄H₁₄O₄ (246,3) Gef.: Mol.-Masse 246 (ms)

UV (MeOH): 225 (4,01), 232 (3,95), 282 (4,25)

IR (KBr): 1765 (OAc), 1680 (konj. Ester).

NMR (CDCl₃): m 7,2–7,5 (4 arom. H), t 1,31 (J=7) (CH₃), q 4,25 (J=7) (CH₂), s 3,70 (CH₂), s 2,40 (OCOCH₃).

Benzo[b]indeno[2,1-e]-1-thio-pyron-(4) (3b)

20 mmol Thiophenol und 25 mmol **2a** oder **2b** werden in 160 g PPS 2 h unter Rühren im siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wird unter Kühlung mit Wasser zersetzt. Das Präzipitat wird mit viel Wasser und dann mit kaltem Äthanol gewaschen. Feine gelbliche Nadeln, Schmp. 183,5–184,5° (Äthanol). Ausb.: 89 % d. Th.

C₁₆H₁₀OS (250,3) Gef.: Mol.-Masse: 250 (ms) Ber.: S 12,79, Gef.: S 12,72

IR (KBr): 1605 (CO), 1580 (C=C).

NMR (CDCl₃): m 8,37–8,63 (1 arom. H), m 7,20–7,67 (7 arom. H), s 4,07 (CH₂).

UV (konz. H₂SO₄): 384 (4,50).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Indan-1-on-2-carboxamiden (6) (AA V 1)

10 mmol **2a** oder **2b**, 12 mmol Amin, 30 mg p-Toluolsulfonsäure und 100 ml Toluol werden 4 h am Wasserabscheider unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird zweimal mit wenig Wasser ausgeschüttelt, die org. Phase getrocknet, das Toluol abdestilliert und der Rückstand aus dem jeweils angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

+ Fe⁺³: blau bis blauviolett

2-Carbomethoxy-3-hydroxy-indol (2c)⁵⁾

Fast farblose Kristalle, Schmp. 157–158° (Äthanol) (Lit.⁵⁾: 155–157°)

UV (MeOH): 245 (4,26), 301 (4,24), 325 (3,87).

IR (KBr): 1680 (Ester), 3415 (NH), 3300 (OH).

NMR (CD₃COCD₃): m 6,9–7,77 (4 arom. H), s 3,93 (OCH₃), s 8,22 (OH), s 9,85 (NH).

+ Fe⁺³: erst grün, dann gelber Niederschlag.

2-Carbäthoxy-3-hydroxy-indol (2d)⁵⁾

Fast farblose Nadeln, Schmp. 116° (Äthanol/H₂O) (Lit.⁵⁾: 116°).

UV (MeOH): 245 (4,23), 302 (4,22), 325 (3,80).

IR (KBr): 1670 (Ester), 3500 (NH), 3330 (OH). IR (CHCl₃): 1685, 1650 (CO), 3460 (NH), 3350 (OH, schwach).

NMR (CDCl₃): m 6,9–8,0 (4 arom. H + NH + OH), q 4,45 (J=7) (CH₂), t 1,38 (J=7) (CH₃).

+ Fe⁺³: erst grün, dann gelber Niederschlag

Substanz Summenformel Mol.-Masse Ber. M ⁺ (ms) Gef.	Eigen- schaften Ausbeute % d. Th.	Schmp. ^o (Lösungs- mittel)	N %	Ber.: Gef.:
6a C ₁₆ H ₁₃ NO ₂ 251,3 251	farblose Tafeln 80	178 (Äthanol)		5,58 5,61
6b C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ 265,3 265	farblose Nadeln 42	135–136 (Äthanol/ H ₂ O)		5,28 5,29
6c C ₁₄ H ₁₇ NO ₂ 231,3 231	farblose Kristalle 56	77 (Ligroin)		6,06 5,93
6d C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ 245,3 245	farblose Nadeln 45	97–97,5 (Äthanol/ H ₂ O)		5,71 5,64
6e C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ 229,3 229	farblose Nadeln 57	111–111,5 (Benzol/ Ligroin)		6,11 6,10

1-Methyl-2-carbomethoxy-3-hydroxy-indol (2e)

0,2 Mol N-Methyl-anthranilsäuremethylester und 0,1 Mol Bromessigsäuremethylester werden in 200 ml MeOH 3 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in 200 ml Benzol aufgenommen und nach Waschen mit NaHCO₃-Lösung über Na₂SO₄ getrocknet. Das Filtrat wird mit 4,6 g Na in kleinen Stücken versetzt, sofort 50 ml MeOH hinzugefügt und 1 h unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser ausgeschüttelt. Durch Einleiten von CO₂ in die wäßrige Phase wird **2e** gefällt.

Fast farblose Nadeln, Schmp. 150–151° (Äthanol). Ausb.: 8 % d. Th.

(Lit.⁷⁾: 2 Modifikationen mit Schmp. 88° und 144–146°)

C₁₁H₁₁NO₃ (205,2) Gef.: Mol.-Masse: 205 (ms); Ber.: N 6,83, Gef.: N 7,08

UV (MeOH): 230 (4,27), 246 (4,31), 293 (4,17), 302 (4,25) 337 (3,80).

IR (KBr): 1650 (C=O), 1610 (C=C), 3290 (OH). IR (CHCl₃): 1700, 1645 (C=O), 1605 (C=C), 3475, 3275 (OH).

NMR (CDCl₃): m 7,63–7,83 (1 arom. H), m 6,88–7,53 (3 arom. H), s 3,97 (OCH₃), s 3,83 (NCH₃), s 8,37 (OH).

+ Fe⁺³: grün

1-Methyl-2-carbomethoxy-3-acetoxy-indol

2 mmol **2e**, 0,1 g Natriumacetat und 5 ml Acetanhydrid werden 2 h unter Rückfluß erhitzt, auf Eis gegossen und abgesaugt.

Farblose Nadeln, Schmp. 114° (MeOH). Ausb.: 80 % d. Th.

C₁₃H₁₃NO₄ (247,3) Gef.: Mol.-Masse: 247 (ms); Ber.: N 5,67, Gef.: N 5,71

IR (KBr): 1762 (OAc), 1705 (α , β -unges. Ester), 1610 (C=C).

NMR (CDCl₃): δ 6,95–7,63 (4 arom. H), δ 3,98 (OCH₃), δ 3,87 (NCH₃), δ 2,37 (C-CH₃).

2-(2'-Carbomethoxy-phenyl-oxy)-essigsäuremethylester (1f)

0,2 Mol Salicylsäuremethylester und 0,19 Mol wasserfreies K₂CO₃ werden in 35 ml Methyläthylketon unter Rühren zum Sieden erhitzt und eine Lösung von 0,2 Mol Bromessigsäuremethylester in 15 ml Methyläthylketon im Laufe von 1,5 h zugetropft. Man erhitzt noch 1 h unter Rückfluß, läßt über Nacht stehen, destilliert das Lösungsmittel ab, versetzt mit Wasser und schüttelt mit Chloroform aus. Nach Waschen der Chloroform-Phase mit 5 proz. NaOH und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Chloroforms scheiden sich beim Abkühlen des öligen Rückstands farblose cm-lange Kristalle aus, die mit kaltem MeOH gewaschen werden. Schmp. 50°. Ausb.: 50 % d. Th.

C₁₁H₁₂O₅ (224,2) Gef.: Mol.-Masse: 224 (ms).

UV (MeOH): 232 (3,74), 290 (3,50).

IR (KBr): 1710, 1755 (arom., aliph. Ester).

NMR (CCl₄): δ 6,75–7,83 (arom. H), δ 4,60 (CH₂), δ 3,82 (OCH₃-arom.), δ 3,72 (OCH₃-aliph.).

2-Carbomethoxy-3-hydroxy-benzo[b]furan (2f)⁸⁾⁹⁾

Farblose Nadeln, Schmp. 105–106° (MeOH/H₂O) (Lit.⁹⁾: 105°)

UV (MeOH): 225 (3,99), 290 (4,28).

NMR (CDCl₃): δ 7,11–7,83 (4 arom. H), δ 4,00 (CH₃), δ 8,67 (OH).

+ Fe⁺³: blau

2-Carbäthoxy-3-hydroxy-benzo[b]furan (2g)⁸⁾⁹⁾

Farblose Nadeln, Schmp. 65° (Äthanol/H₂O) (Lit.⁹⁾: 65°)

NMR (CCl₄): δ 7,0–7,83 (4 arom. H), δ 4,45 (J=7) (CH₂), δ 1,43 (J=7) (CH₃), δ 8,20 (OH).

+ Fe⁺³: blau

2-Carbomethoxy-3-hydroxy-benzo[b]thiophen (2h)⁹⁻¹¹⁾

Farblose Nadeln, Schmp. 106,5–107,5° (MeOH) (Lit.¹¹⁾: 106,5–108°)

UV (MeOH): 258 (4,41), 285 (4,02), 296 (4,06).

IR (KBr): 1655 (Ester), 3250 (OH, schwach).

NMR (CCl₄): δ 7,2–8,0 (4 arom. H), δ 3,87 (CH₃), δ 10,00 (OH).

+ Fe⁺³: blaugrün

2-Carbäthoxy-3-hydroxy-benzo[b]thiophen (2i)¹⁰⁾

Das analog **1h** nach ¹¹⁾ dargestellte ölige Rohprodukt **1i** wurde beim Erhitzen auf 110–120° im Wasserstrahlpumpen-Vak. fest. Rötliche Plättchen, Schmp. 72–73° (Äthanol) (Lit.¹⁰⁾:

73–74°), Misch-Schmp. 72–74°. Ausb.: 84 % d. Th.

UV (MeOH): 258 (4,40), 285 (3,91), 296 (3,95).

IR (KBr): 1630 (Ester), 3250 (OH, schwach).

IR (CHCl_3): 1640 (Ester), 3220 (OH, schwach).

Die IR-Spektren sind mit dem nach ¹⁰⁾ erhaltenen **2i** identisch.

NMR (CCl_4): m 7,26–8,0 (4 arom. H), q 4,37 (J=7) (CH_2), t 1,37 (J=7) (CH_3), s 10,15 (OH).
+ Fe^{+3} : blau

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Thiocarbonylierung anellierter Thiochromone (AAV 2):

2 g gereinigtes Tetraphosphordecasulfid¹⁹⁾ werden im Mörser mit 1 g Thiochromon verrieben und die Masse mit 200 ml Xylol 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Es wird heiß abgesaugt, das Xylol abdestilliert und aus Äthanol umkristallisiert.

Anellierte Thiocarbonyl-thiochromone 4

4a aus 3a²⁾ nach AAV 2: Schwarzviolette Kristalle, Schmp. 208–209°. Ausb.: 61 % d. Th.

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{OS}_2$ (268,4) Gef.: Mol.-Masse: 268 (ms); Ber.: S 23,89, Gef.: S 24,00.

UV (Dioxan): 260 (4,28), 310 (4,05), 341 (4,19), 433 (4,22).

IR (KBr): 1600, 1585, 1542, 1496.

NMR (CDCl_3): m 9,05–9,3 (1H), m 7,2–7,95 (7H).

(**3a**: Grüne Kristalle, Schmp. 213–215° (Äthanol) (Lit.²⁾): 209–210°).

UV (Dioxan): 225 (4,34), 270 (4,44), 308 (4,29), 343¹⁾ (3,96), 357 (4,09).

IR (KBr): 1625 (C=O), 1605¹⁾, 1590 (C=C).

NMR (CDCl_3): m 8,55–8,85 (1H), m 7,2–7,95 (7H).

4b aus 3b nach AAV 2:

Bronzefarbene Nadeln, Schmp. 198–199°. Ausb.: 49 % d. Th.

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{S}_2$ (266,4) Gef.: Mol.-Masse: 266 (ms); Ber.: S 24,07, Gef.: S 24,22

IR (KBr): 1545, 1485.

NMR (CF_3COOH): s 4,50 (CH_2), m 7,65–8,05, m 8,10–8,6, m 8,7–9,0 (arom. H; 3 : 4 : 1).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation anellierter Thiochromone (AAV 3):

4 mmol Thiochromon, in 25 ml Eisessig gelöst, werden unter Erwärmen im Wasserbad mit 4 ml 30 proz. H_2O_2 tropfenweise unter Rühren versetzt. Nach 2 h läßt man erkalten. Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus Eisessig oder viel Äthanol umkristallisiert.

Anellierte Thiochromon-S,S-dioxide 5

5a aus 3a nach AAV 3:

Farblose Kristalle, Schmp. 232–234°. Ausb.: 72 % d. Th.

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{O}_4\text{S}$ (284,3) Gef.: Mol.-Masse 284 (ms); Ber.: S 11,28, Gef.: S 11,20.

UV (Dioxan): 237 (4,25), 272 (3,85), 335 (4,08).

IR (KBr): 1676 (C=O), 1600, 1580, 1567 (C=C), 1300, 1148 (SO_2).

NMR (CDCl_3): 8,3–8,55 (1H), 7,35–8,3 (7H).

5b aus 3b nach AAV 3:

Gelbliche Kristalle, Schmp. unscharf unter Zers. 220–228°. Ausb.: 53 % d. Th. In Pyridin tiefgrüne Lösung, nach Wasserezusatz Farbumschlag nach Rot; in 3N NaOH rot.

19 W. Baker, J. B. Harborne und W. D. Ollis, J. chem. Soc. (London) 1952, 1303.

$C_{16}H_{10}O_3S$ (282,3) Gef.: Mol.-Masse: 282 (ms); Ber.: S 11,36, Gef.: S 11,20
IR (KBr): 1640 (C=O), 1598, 1578, 1545 (C=C), 1305, 1140 (SO₂).
NMR (CF₃COOH): s 5,8 (CH₂), m 7,6–8,7 (arom. H).

3-Hydroxy-indol-2-carboxanilid (8a)¹⁵⁾

Hellgelbe Nadeln, Schmp. Zers. ab 225° (unscharf) (Äthanol/H₂O). (Lit.¹⁵⁾: bei 200° graugrün, Zers. oberhalb 210°).

$C_{15}H_{12}N_2O_2$ (252,3) Gef.: Mol.-Masse: 252 (ms).
UV (MeOH): 232 (4,30), 256 (4,28), 310 (4,39).
IR (KBr): 1660¹, 1620 (C=O), 1595 (C=C), 3350 (Indol-NH), 3130 (Amid-NH).
NMR (DMSO d₆): m 7,6–8,0, m 6,8–7,6 (arom. H; 3 : 6), s 9,53 (Amid-NH), s 10,62, s 10,87 (Indol-NH $\rightleftharpoons$ OH).

2-(2'-Carbomethoxy-phenyl-oxy)-acetamid (7f)

2 g 2-(2'-Carbomethoxy-phenyl-oxy)-acetonitril²⁰⁾ wurden in 10 ml kalter konz. H₂SO₄ gelöst. Nach 6 h bei Raumtemp. wird auf Eis gegossen, abgesaugt, getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 147–148° (Äthanol). Ausb.: 42 % d. Th.

$C_{10}H_{11}NO_4$ (209,2) Gef.: Mol.-Masse 209 (ms); Ber.: N 6,70, Gef.: N 6,68
UV (MeOH): 231 (3,87), 291 (3,47).
IR (KBr): 1690 (breit) (C=O, Ester, Amid), 3380, 3180 (NH).
NMR (DMSO d₆): m 6,9–7,9 (arom. H, NH₂), s 4,55 (CH₂), s 3,85 (OCH₃).

2-(2'-Carbomethoxy-phenyloxy)-acetanilid (7h)

Die Lösung von 5 mmol Natriummethylat und 5 mmol Salicylsäuremethylester in 50 ml Methanol wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, 80 ml Xylol und anschließend 5 mmol 2-Chloracetanilid hinzugefügt und unter Rühren 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 5 proz. NaOH gewaschen, gebildetes 1,4-Diphenyl-2,5-dioxo-piperazin abfiltriert und Xylol nach Trocknung abdestilliert. Farblose Nadeln, Schmp. 105–106° (Äthanol). Ausb.: 12 % d. Th.

$C_{16}H_{15}NO_4$ (285,3) Gef.: Mol.-Masse 285 (ms); Ber.: N 4,91, Gef.: N 4,78.
UV (MeOH): 234 (4,31), 292 (3,43).
IR (KBr): 1710 (Ester), 1685 (Amid), 3320 (NH).
NMR (CDCl₃): m 6,85–8,08 (arom. H), s 4,68 (CH₂), s 3,97 (OCH₃), s 10,15 (NH).

3-Hydroxy-benzo[b]furan-2-carboxamid (8b)

1 g NaH wird in 20 ml Dioxan suspendiert und unter Rühren die Lösung von 5 mmol 7f in 50 ml Dioxan zugetropft. Dann wird 3 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 2,5 ml MeOH hinzugefügt und kurz zum Sieden erhitzt. Nach Zusatz von 150 ml Eiswasser wird mit 3N HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Fast farblose Nadeln, Schmp. 175–178° (Benzol). Ausb.: 6 % d. Th.

$C_9H_7NO_3$ (177,2) Gef.: Mol.-Masse: 177 (ms); Ber.: N 7,91, Gef.: N 7,94.
UV (MeOH): 226 (4,07), 288 (4,17), 296 (4,12), 323¹ (3,37).
IR (KBr): 1670, 1625, 1575 (Amid, C=C), 3435, 3270 (NH), 3170 (OH).
NMR (DMSO d₆): 7,7–7,9 (1 arom. H), m 7,1–7,6 (3 arom. H + NH₂ + OH).
+ Fe⁺³: blau.

20 R. Bryant und D. L. Haslam, J. chem. Soc. (London) 1965, 2361.

3-Hydroxy-benzo[b]furan-2-carboxanilid (8c)

7 mmol 7h und 6 mmol Natriummethylat (frisch hergestellt) in 50 ml Benzol werden unter Rühren 1,5 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser ausgeschüttelt, die wäßrige Phase mit 3N HCl angesäuert und abgesaugt. Farblose Nadeln, Schmp. 192–194° (Äthanol/Wasser). Ausb.: 82 % d. Th.

C₁₅H₁₁NO₃ (253,3) Gef.: Mol.-Masse: 253 (ms); Ber.: N 5,53, Gef.: N 5,41

UV (MeOH): 220 (4,11), 304 (4,33).

IR (KBr): 1655¹, 1635, 1595 (Amid, C=C), 3350 (NH), 3040 (OH).

NMR (DMSO d₆): m 7,7–8,0 (3 arom. H), m 7,0–7,7 (6 arom. H), s 9,80 (NH), s 10,5 (breit) (OH).

+ Fe⁺³: grünblau

2-(2'-Carbomethoxy-phenyl-thio)acetamid (7i)

Eine Lösung von 10 mmol Thiosalicylsäuremethylester in 10 ml methanolischer N NaOCH₃ wird auf 0° abgekühlt. 10 mmol Chloracetamid in 10 ml MeOH, ebenfalls auf 0° abgekühlt, werden hinzugegeben. Nach 1 stdg. Stehen bei Raumtemp. wird 1 h unter Rückfluß erhitzt (Wasserbad). Nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit kaltem MeOH und dann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Farblose Nadeln, Schmp. 140–142° (Methanol). Ausb.: 60 % d. Th.

C₁₀H₁₁NO₃S (225,3) Gef.: Mol.-Masse: 225 (ms); Ber.: N 6,22; S 14,22; Gef.: N 6,13; S 13,89.

UV (MeOH): 223 (4,12), 257 (3,72), 314 (3,34).

IR (KBr): 1695 (Ester), 1645 (Amid), 1615 (C=C), 3390, 3170 (NH).

NMR (DMSO d₆): m 7,8–8,0 (1 arom. H), m 7,05–7,65 (3 arom. H + NH₂), s 3,85 (OCH₃), s 3,65 (CH₂).

2-(2'-Carbomethoxy-phenyl-thio)acetanilid (7j)

Analog 7i mit α -Chlor-acetanilid.

Farblose Nadeln, Schmp. 106–108° (Methanol/Wasser). Ausb.: 80 % d. Th.

C₁₆H₁₅NO₃S (301,4) Gef.: Mol.-Masse: 301 (ms); Ber.: N 4,65; S 10,64, Gef.: N 4,60; S 10,46.

UV (MeOH): 224 (4,37), 250 (4,24), 316 (3,52).

IR (KBr): 1710 (Ester), 1675 (Amid), 1595 (C=C), 3300 (NH).

NMR (CDCl₃): m 7,9–8,15 (1 arom. H), m 7,05–7,65 (8 arom. H), s 8,70 (NH), s 3,94 (OCH₃), s 3,80 (CH₂).

3-Hydroxy-benzo[b]thiophen-2-carboxamid (8d)

Analog 8c aus 7i.

Farblose Nadeln, Schmp. 210–211° (Aceton/Wasser). Ausb.: 36 % d. Th.

C₉H₇NO₂S (193,2) Gef.: Mol.-Masse: 193 (ms); Ber.: N 7,26; S 16,61, Gef.: N 7,34; S 16,50.

UV (MeOH): 257 (4,37), 283 (3,99), 294 (3,98), 328 (3,89).

IR (KBr): 1658 (Amid), 1598 (C=C), 3390, 3240 (NH), 3155 (OH).

NMR (DMSO d₆): m 7,3–8,15 (4 arom. H + NH₂ + OH).

+ Fe⁺³: blau

3-Hydroxy-benzo[b]thiophen-2-carboxanilid (8e)

Analog 8c aus 7j.

Farblose Nadeln, Schmp. 233–235° (Aceton/Wasser). Ausb.: 69 % d. Th.

C₁₅H₁₁NO₂S (269,3) Gef.: Mol.-Masse: 269 (ms); Ber.: N 5,20; S 11,91, Gef.: N 5,17; S 11,72.

UV (Dioxan): 260 (4,25), 302 (4,26), 332 (4,14).

IR (KBr): 1625 (Amid), 1600 (C=C), 3300 (NH), 2950 (OH).

NMR (DMSO d_6): m 7,0–8,2 (9 arom. H), s 9,92 (NH), s 12 (breit) (OH).

+ Fe^{+3} : grün

Anschrift: Dr. K. Görlitzer, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2/4

[Ph 457]

K. Fickentscher

Synthese des 2.3.5.6-Tetrahydro-[1.4]-oxathiin-Ringes aus Acetylen-dicarbonsäuredimethylester

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

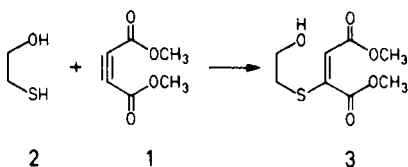
(Eingegangen am 11. September 1973)

Das durch Addition von 2-Mercaptoäthanol an Acetylendicarbonsäuredimethylester entstehende cis-figurierte Addukt reagiert in Xylol bei basischer Katalyse mit Natriumhydrid unter Ring-schluß zu einem Tetrahydro-[1.4]-oxathiin. Dieses setzt sich unter Stickstoff mit β -Amino-äthyl-mercaptan bei stark basischer Katalyse zu einem Tetrahydro-[1.4]-thiazin um.

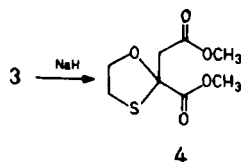
Synthesis of the 2,3,5,6-Tetrahydro-1,4-oxathiine-Ring from Dimethyl Acetylenedicarboxylate

The cis-configured reaction product from the addition of 2-mercaptoethanol to dimethyl acetylenedicarboxylate reacts in xylene with the catalytic action of sodium hydride by ring closure to a tetrahydro-1,4-oxathiine. This compound, in the presence of a strong basic catalyst and in protective atmosphere of nitrogen, is converted by β -amino-ethylmercaptan into a tetrahydro-1,4-thiazine.

Die Addition von 2-Mercaptoäthanol 2 an Acetylendicarbonsäuredimethylester 1 bei Raumtemperatur führt zum cis-konfigurierten Addukt 3¹⁾:



3 soll sich nach der Lit.¹⁾ in xylolischer Lösung in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumhydrid bei Raumtemperatur in schwach exothermer Reaktion in das 1,3-Oxathiolan 4 umwandeln:



1 P. ten Haken, J. Heterocycl. Chem. 7, 1211 (1970).