

Kurt Fickentscher

Zur Synthese des 1.4-Benzodithiin- und 1-Benzothiophen-Gerüstes

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 14. Januar 1969)

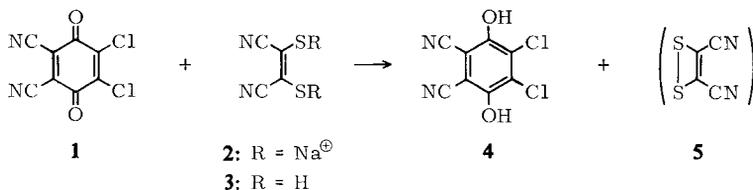
2.3-Dichlor-5.6-dimethyl-benzochinon-(1.4) (**6**) reagiert mit dem Dinatrium-Salz des *cis*-1.2-Dimercapto-1.2-dicyan-äthylens (**2**) zum 5.8-Dihydroxy-6.7-dimethyl-2.3-dicyan-1.4-benzodithiin (**9**). Oxydation von **9** führt zum Chinon (**10**), das mit Peressigsäure in das 1-Benzothiophenchinon-(4.7) **12** übergeführt wird. **10** wird durch Schwefelsäure/Eisessig zum Dicarbonsäureanhydrid (**11**) verseift und von sekundären Aminen aminolysiert (\rightarrow 14a, b).

Über die Reaktion von Chloranil mit dem Dinatrium-Salz des *cis*-1.2-Dimercapto-1.2-dicyan-äthylens (**2**) in Dimethylformamid/Eisessig zu einem 1.4.5.8-Tetrathia-anthrahydrochinon wurde kürzlich berichtet¹⁾.

In diesem Zusammenhang interessierte die Umsetzung von **2** bzw. dem Dimercaptan **3** mit 2.3-Dichlor-benzochinonen-(1.4).

2.3-Dichlor-benzochinon-(1.4) und Benzochinon-(1.4) selbst reagierten zwar mit **2** (**3**) in essigsäurem Dimethylformamid oder anderen, mit Essigsäure versetzten Lösungsmitteln, aus den teerigen Produkten konnte bisher jedoch keine definierte Verbindung isoliert werden.

2.3-Dichlor-5.6-dicyan-benzochinon-(1.4) (**1**) wird von **3** momentan und quantitativ zum Hydrochinon **4** reduziert. Das nicht isolierbare Disulfid **5** reagiert nach Simmons et al.²⁾ mit sich selbst weiter. Die Folgeprodukte wurden nicht untersucht.

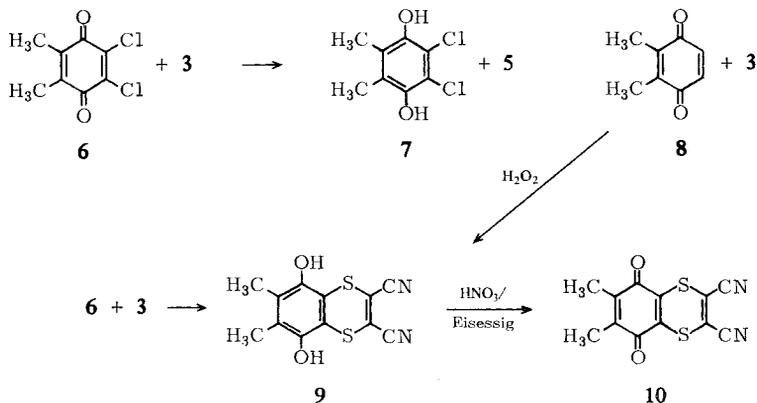


Dagegen reagiert 2.3-Dichlor-5.6-dimethyl-benzochinon-(1.4) (**6**) mit **2** (**3**) im Überschuß in Dimethylformamid/Eisessig zum orangeroten Dithianaphthohydrochinon **9**. Im Reaktionsgemisch kann mittels DC durch Vergleich mit authentischem Material das Hydrochinon **7** nachgewiesen werden. Für den Reaktionsmechanismus nehmen wir eine Analogie zur Reaktion von Chloranil mit **2** bzw. **3**¹⁾ an.

9 kann auch durch Umsetzung von 2.3-Dimethyl-benzochinon-(1.4) (**8**) und **3** in Gegenwart eines Oxydationsmittels, z. B. Wasserstoffperoxid, erhalten werden. Der

¹⁾ K. Fickentscher, Arch. Pharmaz. **302**, 285 (1969).

²⁾ H. E. Simmons, D. C. Blomstrom und R. D. Vest, J. Amer. chem. Soc. **84**, 4772 (1962).

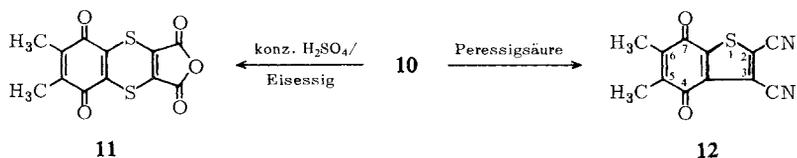


Zusatz des Oxydationsmittels ist hier nötig, da das Oxydationspotential von **8** zur Überführung von **3** in **5** nicht ausreicht.

Bei der Darstellung von **9** aus **8** sind die Ausbeuten infolge von Nebenreaktionen relativ niedrig (32–53%) und schlecht reproduzierbar. Die Reindarstellung von **8** ist ohnehin schwierig³⁾. **9** läßt sich in sehr guter Ausbeute mit Salpetersäure/Eisessig zum hellbraunen Chinon **10** oxydieren.

Die CN-Gruppen in **10** sind gegenüber Säuren relativ sehr hydrolysebeständig. In Lösungen mit konz. Salzsäure/Eisessig und Salpetersäure/Eisessig erfolgt auch bei kurzzeitigem Erhitzen keine Hydrolyse. Dagegen wird beim Erhitzen in konz. Schwefelsäure/Eisessig das dunkelbraune Säureanhydrid **11** erhalten.

10 wird von Peressigsäure (40proz.) in der Kälte und von Hydrogenperoxid/Eisessig in der Hitze unter Schwefel-Eliminierung in guter Ausbeute in das gelbe 1-Benzothiophenchinon-(4.7)-Derivat **12** übergeführt.



12 kann in schlechter Ausbeute (17%) auch durch Pyrolyse von **10** erhalten werden.

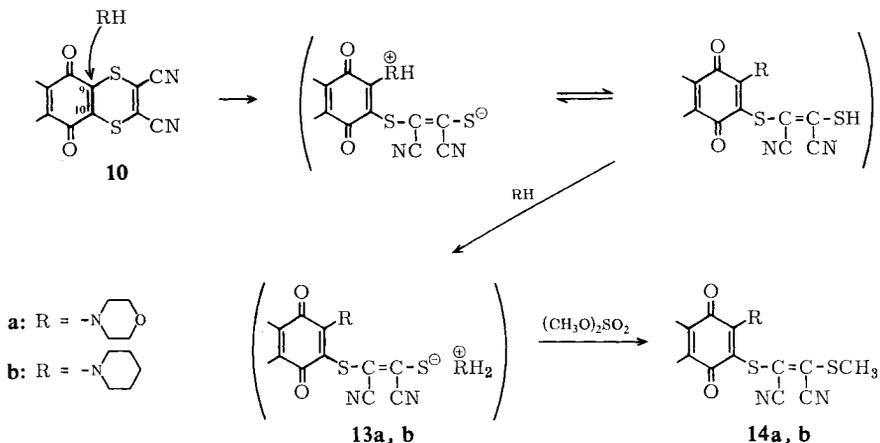
Im Gegensatz zum 2.3-Dicyan-naphtho[2.3-*b*]thiophen-chinon-(4.9) („2.3-Dicyanthiophanthrachinon“⁴⁾) reagiert **12** nicht mit sekundären Aminen unter nucleophiler Substitution der CN-Gruppen an C-2.

Mit sekundären Aminen, wie Morphinol und Piperidin, erfolgt in **10** analog dem 2.3-Dicyan-1.4-dithia-anthrachinon⁵⁾ Öffnung des Dithia-Ringes durch nucleophilen Angriff am C-9 bzw. C-10 und Bildung der violettfarbigen, relativ instabilen Amin-Salze **13**. Diese wurden nicht isoliert, sondern durch Methylierung mit Dimethylsulfat in die roten Verbindungen **14** übergeführt.

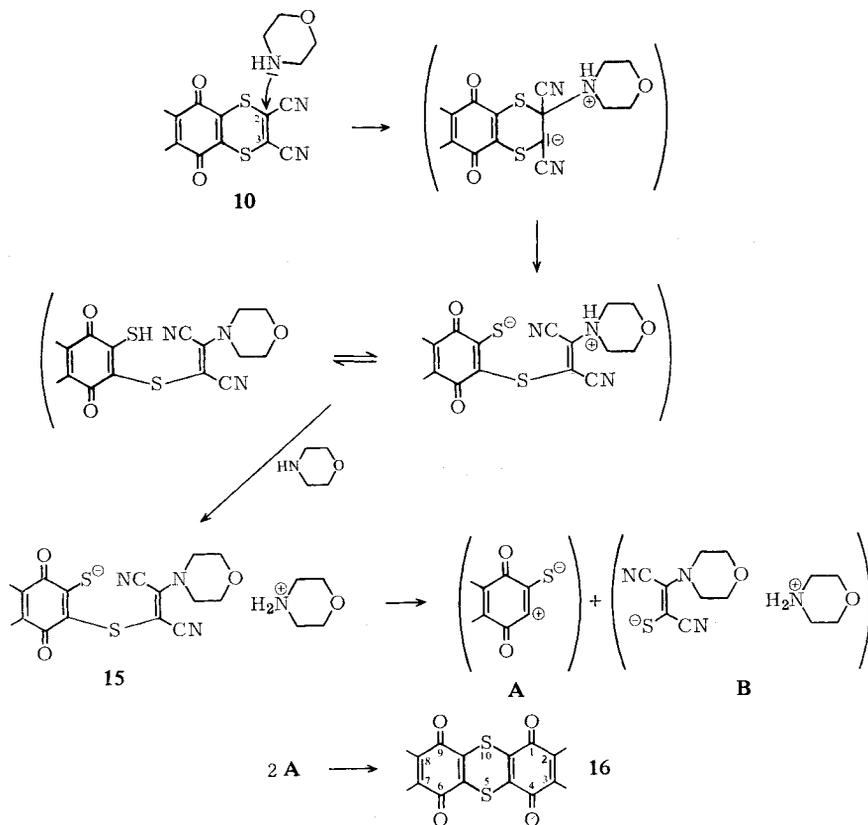
³⁾ E. Nölting und S. Forch, Ber. dtsch. chem. Ges. **18**, 2673 (1885).

⁴⁾ K. Fickentscher und H. J. Roth, Arch. Pharmaz. **301**, 588 (1968).

⁵⁾ K. Fickentscher, R. Wittmann und H. J. Roth, Arch. Pharmaz. **302**, 53 (1969).



Bei der Reaktion von **10** mit Morpholin erfolgt die Öffnung des Dithia-Ringes in geringem Maße auch durch nucleophilen Angriff desamins an C-2 bzw. C-3. Das erhaltene instabile Aminolyseprodukt **15** zerfällt in die Bruchstücke A und B. Zwei Bruchstücke A vereinigen sich zum Dithiin **16** (Ausb. 12%).



16 stimmte im Schmp. und IR-Spektrum mit der auf anderem Wege⁶⁾ dargestellten Verbindung überein. Bei der Reaktion von **10** mit Piperidin wurde die Bildung von **16** nicht beobachtet.

Beschreibung der Versuche

Schmpp.: Kofler-Schmp.-Mikroskop (unkorr.); UV-Spektren: Spektralphotometer „Spectronic 505“ von Bausch & Lomb (1-cm-Küvetten); IR-Spektren: Beckman-IR-5A-Gerät (KBr-Preßlinge).

Das Dinatriumsalz des *cis*-1.2-Dimercapto-1.2-dicyan-äthylens (**2**)⁷⁾ und 2.3-Dichlor-benzochinon-(1.4) erhielten wir nach der Literatur⁸⁾.

2.3-Dichlor-5.6-dicyan-hydrochinon (**4**): 1.0 g (4.4 mMol) 2.3-Dichlor-5.6-dicyan-benzochinon-(1.4) (**1**) werden in 10 ccm Eisessig im Eisbad unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 2.0 g (ca. 10 mMol) **2** in 10 ccm Wasser versetzt. Nach 1 Stde. wird der braune Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus wenig Eisessig umkristallisiert. Ausb. 0.93 g (93%), im Schmp. und IR-Spektrum übereinstimmend mit authent.⁹⁾ Verbindung.

2.3-Dichlor-5.6-dimethyl-benzochinon-(1.4) (**6**)⁶⁾ sowie 2.3-Dimethyl-benzochinon-(1.4) (**8**)¹⁰⁾ wurden ebenfalls nach der Literatur dargestellt.

5.8-Dihydroxy-6.7-dimethyl-2.3-dicyan-1.4-benzodithiin (**9**)

a) Aus **6**: Zu 1.0 g (ca. 5.0 mMol) **6** in 10 ccm Dimethylformamid und 20 ccm Eisessig gab man tropfenweise unter kräftigem Rühren eine Lösung von 2.0 g (ca. 10 mMol) **2** in 10 ccm Wasser, rührte unter Eiskühlung 30 Min. kräftig, fügte 10 ccm Wasser zu, filtrierte den gelbbraunen Niederschlag ab, wusch mit Wasser und trocknete bei 50°. Rohausb. 900 mg (67%). Orangerote Nadelchen aus Eisessig, Schmp. 265–270° (Zers.).

$C_{12}H_8N_2O_2S_2$ (276.3) Ber. C 52.16 H 2.92 N 10.14 Gef. C 52.34 H 3.24 N 10.17

UV (Methanol): λ_{max} 215 nm ($\epsilon = 48000$); 259 (28000), 310 (Schulter; 13000), 402 (12000).

IR (KBr): 3425 (ν_{OH}), 2222 (ν_{CN}), 1517 ($\nu_{C=C}$), 1447 (asymm. Def. C–CH₃), 1416 (wahrsch. Def. OH), 1383/cm (symm. Def. C–CH₃).

Im Reaktionsprodukt ließ sich das Hydrochinon **7** durch Dünnschichtchromatographie nachweisen (Kieselgel „G“, Merck, Fließmittel: Chloroform und Chloroform/Benzol-Gemische, Detektion: Jod- oder Salpetersäure-Dämpfe).

b) Aus **8**: 0.5 g (ca. 3.7 mMol) **8** in 10 ccm Dimethylformamid und 20 ccm Eisessig wurden mit einer Lösung von 1.0 g (ca. 5.0 mMol) **2** in 10 ccm Wasser versetzt. Unter Eiskühlung rührte man tropfenweise 1 ccm Wasserstoffperoxid (30proz.) ein und verdünnte langsam unter Rühren mit 100 ccm Wasser. Dann wurde noch 30 Min. gerührt, der braune Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 50° getrocknet. Rohausb. 540 mg (53%). Orangerote Nadelchen aus Eisessig. Die Substanz stimmte im Schmp. und IR-Spektrum mit der nach a) dargestellten überein.

5.8-Dioxo-6.7-dimethyl-2.3-dicyan-5.8-dihydro-1.4-benzodithiin (**10**): 1.0 g **9** wurden in 20 ccm Eisessig heiß gelöst. Die beinahe siedende Lösung versetzte man unter Rühren mit 10 ccm konz. Salpetersäure, filtrierte heiß und verdünnte nach dem Abkühlen mit dem gleichen Volumen Wasser. Der braune, seidig glänzende Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser

⁶⁾ K. Fickentscher, Chem. Ber. **102**, 1739 (1969).

⁷⁾ G. Bähr und G. Schleitzer, Chem. Ber. **88**, 1771 (1955); **90**, 438 (1957).

⁸⁾ A. Eckert und R. Endler, J. prakt. Chem. **104**, 80 (1922).

⁹⁾ J. Thiele und F. Günther, Liebigs Ann. Chem. **349**, 54 (1906).

¹⁰⁾ E. Nölting und S. Forch, Ber. dtsh. chem. Ges. **18**, 2673 (1885).

gewaschen und bei 60° getrocknet. Ausb. 870 mg (87%). Hellbraune Nadelchen oder Blättchen (Eisessig), Schmp. 200–204° (unscharf).

$C_{12}H_6N_2O_2S_2$ (274.3) Ber. C 52.54 H 2.20 N 10.21 Gef. C 52.34 H 2.56 N 10.24

UV (Chloroform): λ_{\max} 245 nm ($\epsilon = 32000$), 328 (12000), 384 (Schulter; 8000).

IR (KBr): 2237 (ν_{CN}), 1464 und 1605 ($\nu_{C=O}$ Chinon), 1536 ($\nu_{C=C}$), 1442 (symm. Def. C–CH₃), 1381/cm (asymm. Def. C–CH₃).

5.8-Dioxo-6.7-dimethyl-5.8-dihydro-1.4-benzodithiin-dicarbon säure-(2.3)-anhydrid (11): 1.0 g **10** wurden in einer Mischung aus 30 ccm *Eisessig* und 15 ccm *konz. Schwefelsäure* unter Rühren kurz zum Sieden erhitzt, die Lösung filtriert und im Eisbad gekühlt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 60° getrocknet. Ausb. 1.0 g (93%). Dunkelbraune, metallisch-glänzende Blättchen aus *Eisessig*, Schmp. über 300° (Zers.).

$C_{12}H_6O_5S_2$ (294.3) Ber. C 48.97 H 2.06 Gef. C 49.10, 48.97 H 2.51, 2.41

UV (Tetrahydrofuran): λ_{\max} 248 nm ($\epsilon = 16600$), 324 (640), 433 (370).

IR (KBr): 1858, 1770 und 1730 ($\nu_{C=O}$ Anhydrid-Ring), 1635 ($\nu_{C=O}$ Chinon), 1575 ($\nu_{C=C}$), 1381/cm (symm. Def. C–CH₃).

5.6-Dimethyl-2.3-dicyan-1-benzothiophenchinon-(4.7) (12)

a) *Aus 10 mit Peressigsäure*: 100 mg **10** wurden mit 5 ccm *Peressigsäure* (40proz.) übergossen und unter öfterem Umrühren 12 Stdn. stengelassen. Danach verdünnte man mit 10 ccm Wasser, filtrierte den gelben Niederschlag ab, wusch mit Wasser aus und trocknete bei 60°. Ausb. 80 mg (91%). Gelbe Nadeln (*Eisessig/Wasser*), Schmp. 170°.

$C_{12}H_6N_2O_2S$ (242.3) Ber. C 59.50 H 2.50 N 11.56 Gef. C 59.18 H 2.73 N 11.77

UV (Chloroform): λ_{\max} 258 nm ($\epsilon = 44000$), 276 (49000), 334 (Schulter; 8000), 378 (7000).

IR (KBr): 2257 (ν_{CN}), 1664 und 1621 ($\nu_{C=O}$ Chinon), 1541 ($\nu_{C=C}$), 1456 (asymm. Def. C–CH₃), 1379/cm (symm. Def. C–CH₃).

b) *Aus 10 mit Wasserstoffperoxid/Eisessig*: 100 mg **10** wurden in 10 ccm *Eisessig* heiß gelöst und zur siedenden Lösung tropfenweise 1 ccm *Wasserstoffperoxid* (30proz.) bis zur Gelbfärbung gegeben. Sodann wurde filtriert, erkalten gelassen und mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt. Nach 30 Min. filtrierte man den gelben Niederschlag ab, wusch mit Wasser und trocknete bei 60°. Ausb. 78 mg (88%). Gelbe Nadeln bzw. Blättchen aus *Eisessig/Wasser*, im Schmp. und IR-Spektrum mit **12** nach a) übereinstimmend.

c) *Aus 10 durch Pyrolyse*: 100 mg **10** wurden in einem Porzellantiegel vorsichtig trocken erhitzt. Nach dem Schmelzen des Tiegelinhaltes und Auftreten brenzlicher Dämpfe ließ man abkühlen, kochte den Tiegelinhalt mit wenig *Eisessig* aus, filtrierte und ließ erkalten. Danach wurde unter Rühren mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt, nach 30 Min. der gelbe Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 60° getrocknet. Ausb. 15 mg (17%). Gelbe Nadeln bzw. Blättchen aus *Eisessig/Wasser*, im Schmp. und IR-Spektrum mit **12** nach a) bzw. b) übereinstimmend.

6-Morpholino-5-[2-methylmercapto-1.2-dicyan-vinylmercapto]-2.3-dimethyl-benzochinon-(1.4)(14a): 200 mg (ca. 0.72 mMol) **10** wurden in 20 ccm Acetonitril suspendiert und unter Rühren mit einer Lösung von 200 mg (ca. 2.3 mMol) *Morpholin* in 10 ccm Acetonitril versetzt. Dann wurde 10 Min. gerührt, filtriert und mit 1 ccm *Dimethylsulfat* versetzt. Nach weiterem 1 stdg. Rühren engte man i. Vak. auf das halbe Volumen ein. Von den ausgefallenen blauviolettten Nadelchen (**16**, s. unten) wurde abfiltriert und das Filtrat i. Vak. zur Trockne gebracht. Den Rückstand nahm man mit 30 ccm Dichlormethan auf, wusch die org. Phase mehrmals mit Wasser, engte i. Vak. auf weniger als 10 ccm ein und kühlte im Eisbad. Nach 24 Stdn. filtrierte man den roten Niederschlag ab, wusch mit Wasser aus und trocknete bei 50°. Rohausb. 170 mg

(63%). Rubinrote, unregelmäßige Kristalle aus Äthanol/Wasser, Schmp. 125–130° (unscharf).

$C_{17}H_{17}N_3O_3S_2$ (375.5) Ber. C 54.38 H 4.45 N 11.19
Gef. C 54.49, 54.50 H 4.69, 4.81 N 10.33, 10.39

IR (KBr): 2950 und 2857 (νCH_2), 2212 (νCN), 1667 und 1623 ($\nu C=O$ Chinon), 1553 ($\nu C=C$), 1445 (asymm. Def. C–CH₃), 1381 (symm. Def. C–CH₃), 1323/cm (Def. S–CH₃).

1.4.6.9-Tetraoxo-2.3.7.8-tetramethyl-1.4.6.9-tetrahydro-thianthren (**16**): **16** fiel bei der Darstellung von **14a** (s. oben) in Form blauvioletter Nadelchen an. Diese wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 60° getrocknet. Ausb. 5 mg (ca. 12%). Blau- bis rotviolette Nadelchen (Eisessig), im Schmp. und IR-Spektrum übereinstimmend mit dem von authent. Substanz.

6-Piperidino-5-[2-methylmercapto-1.2-dicyan-vinylmercapto]-2.3-dimethyl-benzochinon-(1.4) (**14b**): 200 mg **10** (ca. 72 mMol) wurden in 20 ccm Acetonitril suspendiert und unter Rühren mit einer Lösung von 200 mg (ca. 2.3 mMol) *Piperidin* in 10 ccm Acetonitril versetzt. Weiter wurde analog **14a** verfahren. Das Nebenprodukt **16** fiel dabei nicht an. Rohausb. 120 mg (66%). Dunkelrote, unregelmäßige Kristalle (Äthanol/Wasser), Schmp. 124–126° (unscharf).

$C_{18}H_{19}N_3O_2S_2$ (373.5) Ber. C 57.87 H 5.13 N 11.25
Gef. C 57.62, 57.54 H 5.16, 5.01 N 11.00, 10.81

UV (Chloroform): λ_{max} 244 nm ($\epsilon = 17000$), 329 (19500), 518 (5500).

IR (KBr): 2950 und 2857 (νCH_2), 2212 (νCN), 1667 und 1621 ($\nu C=O$ Chinon), 1548 ($\nu C=C$), 1451 (asymm. Def. C–CH₃), 1379 (symm. Def. C–CH₃), 1323/cm (Def. S–CH₃).