

Synthese der isomeren 1*H*-Pyrrolo[3,2-*b*] und 3*H*-Pyrrolo[3,2-*c*]phenoxathiine

A. Speicher und T. Eicher

Saarbrücken, Universität des Saarlandes, Fachrichtung Organische Chemie

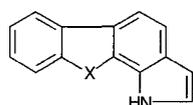
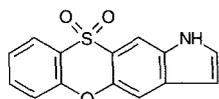
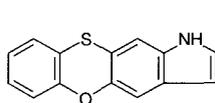
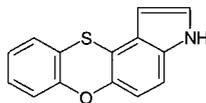
L. M. Tevzadze und T. E. Khoshtariya

Tbilissi, Georgische Technische Universität, Lehrstuhl für Organische Technologie

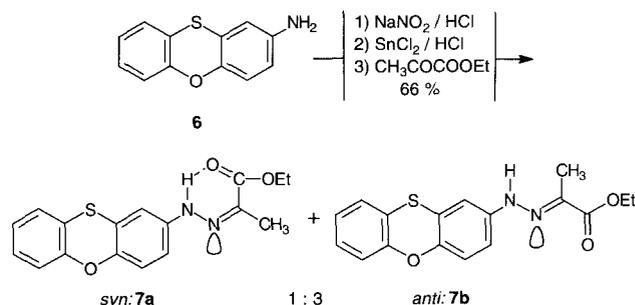
Eingegangen am 17. März 1997

Synthesis of the Isomeric 1*H*-Pyrrolo[3,2-*b*] and 3*H*-Pyrrolo[2,3-*c*]phenoxathiins

Unter den heterocyclischen Verbindungen mit hoher biologischer Aktivität befinden sich zahlreiche vom Indol abgeleitete Naturstoffe und Synthetika, so die große Gruppe der Indol-Alkaloide, das Phytohormon  $\beta$ -Indolyllessigsäure sowie pharmazeutische Wirkstoffe wie Indomethacin und Iprindol. In diesem Zusammenhang war für uns die Synthese neuer biologisch wirksamer heterokondensierter Indol-Abkömmlinge von besonderem Interesse. Die vorliegende Arbeit ist eine Fortsetzung unserer Arbeiten über Synthese und Derivatisierung von tetracyclischen Systemen vom Typ der Indolobenzothio-*phene*, z. B. **1** [1], der Indolobenzofurane, z. B. **2** [2, 3] sowie Pyrrolophenoxathiindioxide, z. B. **3** [4, 5] und beschreibt die Synthese der beiden strukturisomeren Pyrrolophenoxathiine **4** und **5**.

X = S: **1** X = O: **2****3****4****5**

Hydrochlorid isoliert) sowie nachfolgende Kondensation mit Brenztraubensäure-ethylester erhielten wir ein Gemisch der Hydrazone **7a/b** (Schema 1). Die geometrischen Isomere konnten durch Säulenchromatographie getrennt und durch ihre spektroskopischen Daten charakterisiert werden. So erfährt das NH-Proton des *syn*-Isomeren durch die Möglichkeit einer intramolekularen Chelatisierung im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum eine signifikante Tieffeldverschiebung.

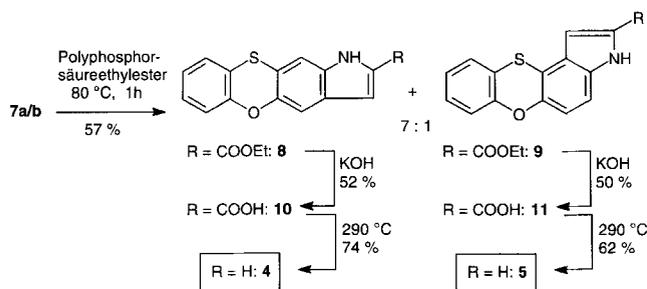
Schema 1 Darstellung der Hydrazone **7a/b**

Nach Umsetzung des Hydrazon-Gemisches unter den Bedingungen [8] einer Indol-Synthese nach Fischer mit Polyphosphorsäure-ethylester erhielt man als Hauptprodukt den linear anellierten Pyrrolophenoxathiin-carbonester **8**, daneben den angular anellierten Ester **9**. Nach präparativer Trennung der beiden Isomeren wurden durch Verseifung und thermische Decarboxylierung der Pyrrolophenoxathiincarbonensäuren **10/11** die gewünschten Pyrrolophenoxathiine **4** und **5** erhal-

## Ergebnisse und Diskussion

Ausgangspunkt unserer Synthese ist das nach Literatur [6, 7] dargestellte 2-Aminophenoxathiin **6**. Durch Diazotierung und *in situ*-Reduktion mit Zinn(II)chlorid zum Arylhydrazon (als

ten (Schema 2); sie sind durch ihre spektroskopischen Daten strukturell charakterisiert.



**Schema 2** Darstellung der Pyrrolophenoxathiine **4** und **5**

Die Verbindungen **4** und **5** sind neue heterotetracyclische Systeme, deren Reaktivität und biologische Aktivität gegenwärtig näher untersucht werden..

L. M. Tevsadse dankt dem DAAD für ein Auslandsstipendium.

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit einer Schmelzpunktappatur nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi bestimmt. Die Elementaranalysen wurden mit dem Analysator CHNS-932 der Fa. Leco ausgeführt. Die IR-Spektren wurden mit einem Spektrometer Acculab 8 der Fa. Beckmann angefertigt. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (TMS als interner Standard) wurden mit einem Gerät AM 400 der Fa. Bruker vermessen. Die Massenspektren wurden mit dem Spektrometer MAT 90 (Fa. Finnigan) aufgenommen. Für die DC-Kontrolle wurde Kieselgelfolie (Kieselgel HF<sub>254</sub> nach Stahl) der Fa. Merck, zur präparativen Säulenchromatographie Kieselgel 63-200  $\mu\text{m}$  der Fa. J. T. Baker eingesetzt.

### Brenztraubensäure-ethylester-(2-phenoxathiinyl)hydrazon (**7a/b**)

Zu einer Suspension von 3,00 g (14,0 mmol) 2-Amino-phenoxathiin **6** in 24 ml Wasser und 12 ml konz. Salzsäure tropft man unter gutem Rühren bei  $-5$  bis  $0$  °C innerhalb von 30 min die Lösung von 830 mg (12,0 mmol) Natriumnitrit in 25 ml Wasser zu und rührt noch 25 min bei dieser Temperatur.

Zu dieser Diazoniumsalz-Lösung tropft man bei  $0$ – $5$  °C eine Lösung von 13,0 g (58,0 mmol)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  in 35 ml konz. Salzsäure. Das ausgefallene Arylhydrazin-Hydrochlorid wird abgesaugt und zur Befreiung von anhaftenden Zinnsalzen in 2 l heißem Wasser gelöst und heiß filtriert. Das abgekühlte Filtrat wird mit ges. wässriger Natriumacetat-Lösung vorsichtig auf pH 3 gepuffert (farbloser Niederschlag des Arylhydrazin-Hydrochlorids).

Zu dieser Suspension tropft man bei Raumtemperatur die Lösung von 1,39 g (12,0 mmol, 1,33 ml) Brenztraubensäure-ethylester in 7,5 ml Ethanol, rührt 30 min weiter und läßt 24 h

stehen. Das gelb auskristallisierte Gemisch der Hydrazone **7a/b** wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet; Ausbeute: 2,60 g (66%). Die Trennung der Isomeren erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/*Et*<sub>2</sub>O 3:1). 0,65 g (16 %) der Verbindung **7a**, *F.* 144–145 °C.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  Ber.: C 62,19 H 4,88 N 8,54 S 9,76 (328,1) Gef.: C 62,07 H 4,76 N 8,47 S 9,62.

IR (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3250$  (NH), 1680 (C=O).  $^1\text{H}$ -NMR (Aceton-*d*<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm} = 11,81$  (s, 1 H, NH), 7,04–6,81 (m, 7 H, Aryl-H), 4,14 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 1,96 (s, 3 H), 1,18 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (Aceton-*d*<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm} = 164,3, 153,3, 147,4, 142,0, 128,8, 127,6, 126,9, 125,4, 121,8, 120,5, 119,0, 118,4, 113,6, 111,8, 61,4, 19,6, 14,4$ . – MS (CI, 120 eV):  $m/z$  (%) = 328 (100, M<sup>+</sup>), 214 (77), 200 (95), 187 (42), 171 (18), 168 (24), 149 (24), 115 (14), 97 (18), 83 (31), 69 (35), 57 (89). – 1,95 g (50%) der Verbindung **7b**, *F.* 129–131 °C.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  Ber.: C 62,19 H 4,88 N 8,54 S 9,76 (328,1) Gef.: C 62,09 H 4,72 N 8,48 S 9,65.

IR (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3295$  (NH), 1680 (C=O).  $^1\text{H}$ -NMR (Aceton-*d*<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm} = 9,12$  (s, 1 H, NH), 7,21–6,96 (m, 7 H, Aryl-H), 4,24 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 2,07 (s, 3 H), 1,31 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (Aceton-*d*<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm} = 165,7, 153,3, 147,2, 142,7, 133,8, 128,8, 127,6, 125,3, 121,5, 120,5, 118,9, 118,5, 114,1, 112,3, 61,1, 14,6, 11,2$ .

### 1*H*-Pyrrolo[3,2-*b*]phenoxathiin-2-carbonsäureethylester (**8**) und 3*H*-Pyrrolo[3,2-*c*]phenoxathiin-2-carbonsäureethylester (**9**)

Zu 20 g, auf  $50$  °C temperierte Polyphosphorsäure-ethylester fügt man unter Rühren in kleinen Portionen 2,17 g (6,60 mmol) der Hydrazone **7a/b** und rührt 1 h bei  $80$  °C. Nach dem Abkühlen gießt man das Reaktionsgemisch vorsichtig in Wasser, saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet i. Vak.. Die Trennung der isomeren linearen und angularen Cyclisierungsprodukte **8/9** erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Hexan/*Et*<sub>2</sub>O 1:1). – 1,02 g (50%) der Verbindung **8**, gelbe Kristalle, *F.* 213–215 °C.

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$  Ber.: C 65,59 H 4,18 N 4,50 S 10,29 (311,1) Gef.: C 65,47 H 4,13 N 4,12 S 10,14.  
 IR (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3320$  (NH), 1690 (C=O).  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm} = 11,83$  (s, 1 H, NH), 7,40 und 7,32 (2 s, 2 H, Aryl-H), 7,29–7,11 (m, 4 H, Aryl-H), 7,07 (s, 1 H, Aryl-H, Pyrrol-Ring), 4,32 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 1,32 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm} = 160,7, 152,2, 146,2, 134,6, 128,4, 127,8, 126,6, 126,1, 124,3, 120,0, 118,1, 117,5, 109,6, 108,8, 107,5, 60,2, 13,9$ . – MS (CI, 120 eV):  $m/z$  (%) = 311 (100, M<sup>+</sup>), 265 (35), 237 (14), 211 (9), 57 (7). – 0,14 g (7) der Verbindung **9**, gelbe Kristalle, *F.* 166–168 °C.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$  Ber.: C 65,59 H 4,18 N 4,50 S 10,29 (311,1) Gef.: C 65,45 H 4,09 N 4,31 S 10,11.

IR (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3200$  (NH), 1690 (C=O).  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm} = 12,1$  (s, 1 H, NH), 7,30 und 7,05 (2 s, 2 H, Aryl-H), 7,27–7,09 (m, 4 H, Aryl-H), 6,98 (s, 1 H, Aryl-H, Pyrrol-Ring), 4,34 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 1,34 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm} = 161,1, 152,7, 146,9, 135,1, 128,7, 127,9, 126,3, 125,4, 124,7, 120,6, 118,8, 117,1, 109,7, 108,4, 106,9, 64,4, 14,9$ . – MS (CI, 120 eV):  $m/z$  (%) = 311 (100, M<sup>+</sup>), 265 (65), 237 (11), 211 (9), 193 (6), 139 (5), 57 (5).

*1H*-Pyrrolo[3,2-*b*]phenoxathiin-2-carbonsäure (**10**) und 3*H*-Pyrrolo[3,2-*c*]phenoxathiin-2-carbonsäure (**11**)

Zu 1,50 g (4,80 mmol) der Phenoxathiin-2-carbonsäureester **8** bzw. **9** in 70 ml Ethanol tropft man eine Lösung von 0,60 g KOH in 70 ml Wasser und erhitzt 3 h unter Rückfluß. Man läßt abkühlen, filtriert ab und säuert das Filtrat mit verd. HCl an. Die ausgefällte Carbonsäure wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Aus **8** erhält man 0,71 g (52%) der Verbindung **10**, gelbe Kristalle, *F* 267–269 °C.

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S Ber.: C 63,60 H 3,18 N 4,95 S 11,31 (283,1) Gef.: C 63,57 H 3,12 N 4,89 S 11,30.

IR (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3395 (NH), 1655 (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm}$  = 7,41 (m, 1 H, Aryl-H), 7,27–7,11 (m, 4 H, Aryl-H), 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Aryl-H), 7,05 (s, 1 H, Aryl-H, Pyrrol-Ring). – <sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm}$  = 161,5, 153,6, 148,5, 134,6, 128,1, 127,5, 126,1, 125,8, 125,3, 122,3, 119,6, 117,4, 109,3, 108,5, 105,4. – MS (CI, 120 eV): *m/z* (%) = 283 (100, M<sup>+</sup>), 256 (9), 228 (7), 209 (11).

Aus **9** erhält man 0,68 g (50%) der Verbindung **11**, gelbe Kristalle, *F* 263–265 °C.

C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S Ber.: C 63,60 H 3,18 N 4,95 S 11,31 (283,1) Gef.: C 63,58 H 3,16 N 4,83 S 11,27.

IR (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3340 (NH), 1719 (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm}$  = 11,37 (s, 1H, NH), 7,32 und 7,09 (2 d, *J* = 8,7 Hz, 2 H, Aryl-H), 7,36–6,98 (m, 4 H, Aryl-H), 6,76 (s, 1 H, Aryl-H, Pyrrol-Ring). – <sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm}$  = 161,7, 152,8, 148,9, 133,3, 128,3, 127,9, 126,3, 125,2, 125,0, 121,6, 119,3, 117,7, 108,7, 108,1, 106,3. – MS (CI, 120 eV): *m/z* (%) = 283 (100, M<sup>+</sup>), 255 (16), 228 (5).

*1H*-Pyrrolo[3,2-*b*]phenoxathiin (**4**) und 3*H*-Pyrrolo[3,2-*c*]phenoxathiin (**5**)

Unter Stickstoff-Atmosphäre erhitzt man 0,50 g (1,75 mmol) der Phenoxathiin-2-carbonsäuren **10** bzw. **11** für 10 min auf 290 °C. Der Kolbeninhalt wird in Aceton aufgenommen und über eine Kieselgelsäule mit Ether/*n*-Hexan 1:1 chromatographiert.

Aus **10** erhält man 0,31 g (74%) der Verbindung **4**, gelbliche Kristalle, *F* 122–123 °C.

C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NOS Ber.: C 70,29 H 3,77 N 5,86 S 13,39 (239,1) Gef.: C 70,07 H 3,79 N 5,76 S 13,29.

IR (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3410 (NH). – <sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm}$  = 10,27 (s, 1 H, NH), 7,33 und 7,31 (2 s, 2 H), 7,32 (m, überlagert, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,8/1,3 Hz, 1 H), 7,22 (td, *J* = 8,8/1,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,8/1,3 Hz, 1 H), 7,07 (td, *J* = 8,8/1,3 Hz, 1H), 6,45 (m, 1 H). – <sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm}$  = 154,6, 147,6, 134,8, 128,8, 128,5, 127,6, 127,3, 125,1, 122,7, 118,6, 115,1 109,7, 108,9, 102,7. – MS (CI, 120 eV): *m/z* (%) = 239 (100, M<sup>+</sup>), 212 (14), 183 (15), 167 (8).

Aus **11** erhält man 0,26 g (62 %) der Verbindung **5**, gelbliche Kristalle, *F* 99–101 °C.

C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NOS Ber.: C 70,29 H 3,77 N 5,86 S 13,39 (239,1) Gef.: C 70,06 H 3,76 N 5,81 S 13,34.

IR (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3415 (NH). – <sup>1</sup>H-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm}$  = 10,43 (s, 1 H, NH), 7,42 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (td, *J* = 7,5/1,3 Hz, 1H), 7,09–7,03 (m, 2 H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,42 (m, 1 H). – <sup>13</sup>C-NMR (Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta/\text{ppm}$  = 154,0, 146,1, 134,1, 128,7, 127,8, 127,5, 126,2, 125,3, 120,9, 118,6, 113,2 111,1, 109,4, 100,2. – MS (CI, 120 eV): *m/z* (%) = 239 (100, M<sup>+</sup>), 212 (16), 184 (1), 167 (5).

## Literatur

- [1] T. E. Khosthariya, L. N. Kurkovskaya, L. N. Kulesheva, N. N. Suvorov, Chem. Heterocycl. Comp. (USSR) Engl. Transl. **1985**, 236; Chem. Abstr. **103** (1985) 104867
- [2] T. E. Khosthariya, M. L. Kakhbrishvili, M. I. Sikharulidze, L. N. Kurkovskaya, N. N. Suvorov, Chem. Heterocycl. Comp. (USSR) Engl. Transl. **1985**, 631; Chem. Abstr. **103** (1985) 123382
- [3] L. N. Kurkovskaya, T. E. Khosthariya, Chem. Heterocycl. Comp. (USSR) Engl. Transl. **1995**, 1078; Chem. Abstr. **124** (1996) 232280
- [4] T. E. Khosthariya, M. G. Maisuradze, L. M. Tevsadze, L. N. Kurkovskaya, N. N. Suvorov, Chem. Heterocycl. Comp. (USSR) Engl. Transl. **1996**, 409; Chem. Abstr. **125** (1996) 167891
- [5] T. E. Khosthariya, M. G. Maisuradze, L. N. Kurkovskaya, N. N. Suvorov, Chem. Heterocycl. Comp. (USSR) Engl. Transl. **1996**, 409; Chem. Abstr. **125** (1996) 167891
- [6] F. Nobis, J. Bardinelli, J. Blaney, J. Am. Chem. Soc. **75** (1953) 2408
- [7] E. Lescot, N. P. Buu-Hoi, N. D. Xuong, J. Chem. Soc. **1956**, 2408
- [8] V. Kanaoka, V. Ban, K. Mijashita, K. Irie, O. Vonemitsu, Chem. Pharm. Bull. **1966**, 934
- [9] BMBF-Projekt "Naturstoffe und molekularbiologische Testsysteme" in Zusammenarbeit mit der Fa. Bayer AG, Leverkusen.

Korrespondenzanschrift:

Dr. Andreas Speicher  
 Fachbereich 11 Organische Chemie,  
 Universität des Saarlandes  
 Postfach 15 11 50  
 D-66041 Saarbrücken  
 Fax: +49(681)3022409  
 e-mail: anspeich@rz.uni-sb.de