

Synthese von Indenothiophenen

Von

M. Pailer* und H. Grünhaus

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Wien,
Österreich

(Eingegangen am 16. September 1974)

Synthesis of Indenothiophenes

The synthesis of 7,8-dihydro-6*H*-indeno[4,5-*b*]thiophene (3), 6,7-dihydro-5*H*-indeno[5,6-*b*]thiophene (6), and their 2-methyl- and 2-ethyl-homologues (4, 5, 7, 8) is described.

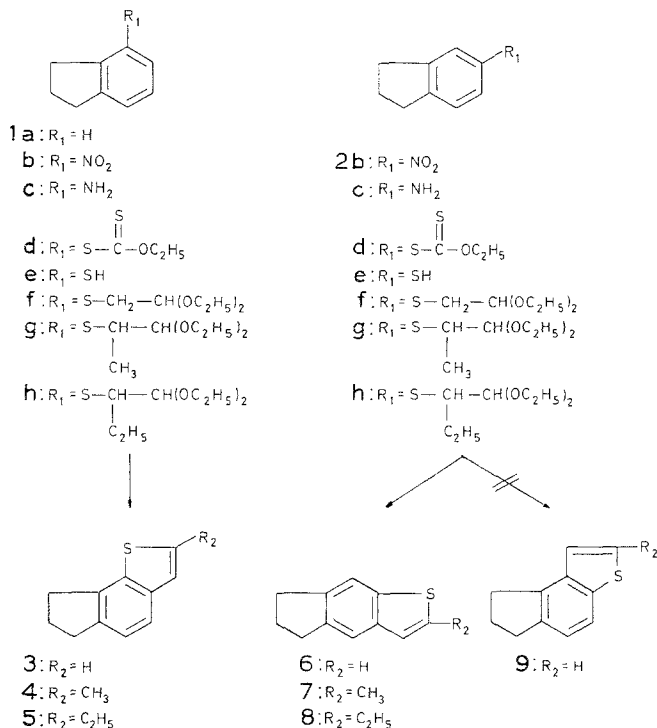
Seit einiger Zeit beschäftigen wir uns mit der Untersuchung stark schwefelhaltiger Schieferöle^{1, 2, 3}, die als Grundstoffe für die Herstellung zahlreicher Pharmaka verwendet werden. Von den vielen identifizierten und meist nur in geringer Menge isolierten Substanzen sollen nun einzelne Vertreter oder Gruppen synthetisiert werden. Ziel dieser Arbeiten ist einerseits die Bestätigung der auf analytischem Weg gefundenen Konstitution, andererseits die Gewinnung größerer Mengen an Reinsubstanzen, die einem ersten pharmakologischen Screening unterworfen werden können. Zuerst sollten die drei Indenothiophene 3, 6 und 9 synthetisiert werden. Von den Indenothiophenen sind bisher nur das 2,3-Dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*][1]benzothiophen⁴, das 8*H*-Indeno[2,1-*b*]thiophen^{5, 6}, das 8*H*-Indeno[1,2-*c*]thiophen^{6, 7, 8} und das 4*H*-Indeno[1,2-*b*]thiophen^{7, 8} beschrieben worden.

Für die Darstellung dieser Schwefelheterocyklen bieten sich mehrere Synthesemöglichkeiten an. Der Grund für die Wahl der entsprechend nebenstehendem Formelschema gewählten Herstellung lag darin, daß uns durch eingehende Untersuchungen größere Mengen an 4- und 5-Nitroindan (1 **b**, 2 **b**) bzw. 4- und 5-Aminoindan (1 **c**, 2 **c**) leicht zugänglich waren, worüber nachfolgend kurz berichtet wird.

Bei der Nitrierung von Indan (1 **a**) unter üblichen Bedingungen entsteht neben geringen Mengen von Polynitroverbindungen ein Gemisch von 4- und 5-Nitroindan.

* Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

Die Trennung dieser Isomeren ist bisher noch nicht in befriedigender Weise gelungen. 1927 trennten *Lindner* und *Bruhlin*⁹ die beiden Substanzen mit sehr viel Aufwand nach klassischen Methoden. 1963 berichteten *Kolotkina* et al.¹⁰ über die Trennung eines Gemisches von **1 b** und **2 b** mittels wiederholter Chromatographie an Kieselgel. Die von diesen Autoren angegebenen Ergebnisse ließen sich von uns, trotz Variation der Versuchsbedingungen, nicht bestätigen.



In unserem Laboratorium lagen langjährige Erfahrungen in der Trennung komplexer Substanzgemische an mit Metallsalzen und Komplexbildnern belegten Materialien vor^{1, 2, 3}. Es war daher naheliegend, diese Methode auch für das vorliegende Problem anzuwenden. Zur Belegung wurden einerseits verschiedene anorganische Verbindungen, wie HgCl₂ · 2 H₂O, FeCl₃, CoCl₂, Hg(OAc)₂, Uranylacetat, NiS, ZnSO₄, AgNO₃, Zn-Staub und ZnCl₂, andererseits die π-Komplexbildner Tetracyanäthylen, Pikrinsäure und Trinitrofluorenon in Konzentrationen von jeweils 3%, 7%, 10% und 15% gewählt. Als Träger dienten Aluminiumoxid oder Kieselgel. Für die Elution wurden Mischungen der Lösungsmittel Petroläther, Benzol, Chloroform und Essigester variiert. Die beiden letztgenannten Lösungsmittel verhinderten, in geringster Konzentration zugemischt, eine Schwanzbildung der eluierten Substanzen.

Die aufgefangenen Fraktionen wurden jeweils gaschromatographisch auf die Nitroindane hin untersucht. Nach Durchführung einer großen Zahl von Trennversuchen ergab sich als das optimale Trennsystem: 7% ZnCl_2 /Kieselgel als Säulenmaterial, Petroläther : Essigester = 99,7 : 0,3 als Elutionsmittel.

Bei einem Verhältnis Adsorptionsmaterial : Trenngemisch wie 42 : 1 (15 g : 0,35 g) erfolgte die Trennung von **1 b** und **2 b** über 36 Fraktionen zu 3 ml, wobei nur *eine* Fraktion ein Gemisch der beiden Nitroindane enthielt. Eine Erhöhung der aufzutrennenden Substanzmenge auf 500 mg (Verhältnis 30 : 1) brachte eine deutliche Verschlechterung der Trennleistung der Säule, während ein Verhältnis Adsorbens : Trenngemisch = 100 : 1 eine 100proz. Auftrennung der Verbindungen ergab. Bei größeren Substanzmengen trat, wie zu erwarten, auch auf entsprechend dimensionierten Säulen ein Absinken des Trenneffektes auf. Die folgende Tabelle gibt darüber einen Überblick. Die Werte der letzten Spalte sind bei den Säulen 1, 2 und 3 Mittelwerte aus mehreren Versuchen, bei den Säulen 4 und 5 Mittelwerte aus drei bzw. zwei Versuchen.

Die Mischfraktion bei der Säulenchromatographie enthielt das 5-Nitro-Isomere in wesentlich größerer Menge als das ursprüngliche Gemisch, daher konnte ein Teil dieser Verbindung durch Kristallisation gewonnen werden. Dadurch gelang es, den Anteil an nicht getrennten **1 b** + **2 b** weiter zu verringern.

Da der Zeitaufwand für die Trennung größerer Mengen der Nitroindane sehr beträchtlich war, wurde in der Folge die Trennung der Aminoverbindungen (**1 c**, **2 c**) versucht.

Die Darstellung von **1 c** und **2 c** erfolgte durch Reduktion von **1 b** bzw. **2 b** sowohl katalytisch mit Palladium/Aktivkohle und Wasserstoff als auch mit SnCl_2/HCl , analog¹¹. Die erste Methode erwies sich auch bei größeren Ansätzen als vorteilhafter.

Wie *Rhomberg* und *Berger*¹² beschrieben, kristallisierte wohl aus der heißgesättigten äthanol. Lösung der Succinate das Salz des 5-Aminoindans in schönen weißen Nadeln aus, die verbleibende Mutterlauge enthielt aber neben der Hauptmenge 4-Aminoindan regelmäßig zwischen 35 und 40% des 5-Isomeren.

Das Basengemisch ließ sich jedoch dünn-schichtchromatographisch auf Kieselgel (Chloroform als Laufmittel) trennen. Auf die Säule übertragen, ergaben sich die in Tab. 2 angeführten Ergebnisse.

Die Auftrennung von Mischungen mit weniger als 5 g, bei einem Verhältnis Adsorbens : Substanz von mindestens 50 : 1, ergab regelmäßig eine 92proz. Trennleistung.

Vergleicht man Tab. 1 und Tab. 2, so sieht man, daß die chromatographische Trennung der Aminoindane etwas bessere Ausbeuten an den beiden reinen Verbindungen liefert als die Trennung der Nitroindane.

Der weitaus größere Vorteil, die Auftrennung der Isomeren auf der Stufe der Aminoverbindungen durchzuführen, liegt jedoch in der Zeitersparnis, die bis zu 50% ausmacht.

Die Aminoindane (**1 c** bzw. **2 c**) wurden über die Diazoniumchloride mittels Kalium-äthylxanthogenat in die entsprechenden Aryl-äthyl-

Tabelle 1

Säule*	g Adsorbens	g Trenngemisch	Verhältnis	ungetrennt
1	15	0,15	100 : 1	—
1	15	0,30	50 : 1	2,5% (7,5 mg)
1	15	0,35	42 : 1	3,0% (10,5 mg)
1	15	0,5	30 : 1	13,0% (66 mg)
2	550	13,0	42 : 1	10,0% (1,3 g)
2	550	15,0	37 : 1	11,6% (1,75 g)
3	650	15,0	43 : 1	10,0% (1,5 g)
4	1060	25,0	42 : 1	13,5% (3,37 g)
5	3000	70,0	42 : 1	25,0% (17,5 g)

* Dimensionen der Säulen s. exper. Teil.

Tabelle 2

Säule*	g Adsorbens	g Trenngemisch	Verhältnis	ungetrennt
1	15	0,3	50 : 1	5% (15 mg)
6	50	1	50 : 1	7% (0,07 g)
3	500	11	45 : 1	9% (1 g)
3	500	12,5	40 : 1	10% (1,3 g)
7	1300	37	35 : 1	15% (5,5 g)

* Daten siehe exper. Teil.

xanthogenate (**1 d**, **2 d**) übergeführt¹³. Die gaschromatographische Untersuchung des Syntheseschrittes zeigte, daß auf dieser Stufe zahlreiche Nebenreaktionen auftreten können, die die Ausbeute an **1 d** bzw. **2 d** beeinträchtigen. Mit Hilfe der GC—MS-Kopplung konnten als wichtigste Nebenprodukte die entsprechenden Chlorindane, Indanole, Indanylsulfide, Indanyldisulfide und Indanyl-methylxanthogenate identifiziert werden.

Anschließend reduktive Spaltung des als dunkelrotes Öl anfallenden, rohen Xanthogenates mit Lithiumaluminiumhydrid^{13, 14} oder Verseifung mit Kalilauge¹⁵ ergab die Indanthiole (**1 c**, **2 c**).

Eine vorhergehende Reinigung der Xanthogenate zeigte keinen Einfluß auf die Ausbeute. Wie beschrieben¹³, lieferte die reduktive Spaltung weit bessere Ausbeuten (80% bez. auf das Amin) als die alkalische Verseifung (30%). Als Nebenprodukte der reduktiven Spaltung konnten mit Hilfe von *GC-MS*-Untersuchungen neben dem bei der Diazotierung entstandenen Indanol und Chlorindan noch Indan und *n*-Propylbenzol nachgewiesen werden.

Umsetzung der Na-Salze der Indanthiole mit dem entsprechenden Halogenaldehyd-diäthylacetal ergab die 2-(Indanylthio)-aldehyddiäthylacetale¹⁶ (**1f**, **1g**, **1h**, **2f**, **2g**, **2h**), die nach der Methode von *Tilak*¹⁷ mittels Polyphosphorsäure zu den Indenothiophenen (**3**–**8**) cyclisiert wurden. Chromatographie an Kieselgel und anschließende mehrmalige Kristallisation aus Äthanol oder Isopropylalkol ergab Reinsubstanzen. Die flüssigen Endprodukte wurden nach der Chromatographie destilliert. Es zeigte sich, daß bei der Cyclisierung der 5-substituierten Indane ausschließlich die 6-Stellung angegriffen wird, daß sich also nur die 6,7-Dihydro-5*H*-indeno[5,6-*b*]thiophene bildeten. Der Ringschluß erfolgte somit analog der Cyclisierung von *p*-Tolythioacetaldehyd-diäthylacetal¹⁸ und entgegengesetzt der Cyclisierung von *m*-Tolythioacetaldehyd-diäthylacetal, wo ein Isomerengemisch von 4- und 6-Methylbenzothiophen entsteht. 5,6-Dihydro-4*H*-indeno[6,7-*b*]thiophen (**9**) erhielten wir somit auf diesem Wege nicht. Die Darstellung dieser Verbindung ist aber auf einem anderen Wege möglich und wird demnächst beschrieben.

Experimenteller Teil

Darstellung von 4-Nitro- und 5-Nitroindan

100 g Indan (0,85 Mol) werden unter gutem Rühren auf -10°C abgekühlt und im Verlauf von 3 Stdn. tropfenweise mit 400 g Nitriersäure (100 g HNO_3 , ρ 1,40 : 300 g H_2SO_4 , ρ 1,84) versetzt. Nach weiterem 3stdg. Rühren bei -10° läßt man langsam auf Raumtemp. erwärmen und rührt noch weitere 4 Stdn., die Beendigung der Nitrierung wurde gaschromatographisch festgestellt. Nach der tropfenweisen Zugabe von 200 ml H_2O unter Eiskühlung werden die Nitroverbindungen mit Äther aufgenommen. Waschen der Ätherauszüge mit H_2O , NaHCO_3 -Lösung und wieder H_2O , Abdestillieren des Äthers und Vakuumdestillieren des Rückstandes ergibt 124,2 g eines Gemisches von 4- NO_2 - und 5- NO_2 -indan (Sdp.₈ 121–132°; Ausb. 90%). Der Rückstand der Vakuumdestillation enthält Dinitroprodukte, die nicht weiter untersucht wurden.

Trennung von 4-Nitro- und 5-Nitroindan

Alle Vorversuche zur Ermittlung der günstigsten Trennbedingungen wurden auf 55 cm langen Stufensäulen (4 Stufen, Querschnitt 10–4 mm) durchgeführt.

Darstellung der belegten Materialien

Die anorg. bzw. org. komplexbildende Substanz löst man in wenig H₂O bzw. Petroläther (*PÄ*) und läßt diese Lösung zu dem mit dem gleichen Lösungsmittel aufgeschlämmten Kieselgel (Merck 0,05 bis 0,02 mm; 70 bis 325 mesh, ASTM) unter kräftigem Schütteln zufließen. Nach mehrstdg. Stehenlassen wird am Rotationsverdampfer eingedampft und die letzten Reste bei 10 Torr am Wasserbad entfernt.

4-Nitroindan (1 b): Schmp. 43—44°

MS: 163⁺ (*M*⁺) 115⁺ (100%); 116⁺ (67%); 146⁺; 91⁺; 117⁺.

H-NMR (CDCl₃): m 2,15 ppm, *J* = 7 Hz (2 H); t 3,0 ppm, *J* = 7 Hz (2 H); t 3,42 ppm, *J* = 7 Hz (2 H); m 7,1—8,1 ppm (3 H).

5-Nitroindan (2 b): Schmp. 39—40°

MS: 163⁺ (*M*⁺) 115⁺ (100%); 163⁺ (68%); 116⁺; 117⁺; 146⁺; 91⁺; 132⁺.

H-NMR (CDCl₃): m 2,18 ppm, *J* = 7 Hz (2 H); verbreitertes Triplett 3,0 ppm, *J* = 7 Hz (4 H); s 7,9 ppm (1 H); *AB*-System 7,5 ppm (2 H).

GC: (Bezugs substanz Indan): SE 30; 120°. XE 60; 130°. *RT*: 4-Nitroindan 9,3, 22,3; 5-Nitroindan 11,1, 29,9.

Darstellung von 4-Amino- und 5-Aminoindan (1 c, 2 c)

a) Eine Mischung von 4-Nitro- und 5-Nitroindan, gelöst in reinem Äthanol, wird in Gegenwart von Pd/Aktivkohle (5%, bez. auf die Indanmischung) bei Raumtemp. und Atmosphärendruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen wird das verbleibende Öl destilliert (Sdp. 93°/Ölvakuum); Ausb. 93%.

b) SnCl₂/HCl-Reduktion, analog¹¹. In einer Lösung von 412 g SnCl₂ in 412 ml 6*n*-HCl werden 45 g Nitroindan unter Rückfluß erhitzt, bis die *DC*- oder *GC*-Kontrolle Verbrauch der gesamten Nitroverbindung anzeigt (3—5 Std.). Das heiße Gemisch wird sodann unter gutem Rühren in eine Lösung von 1075 g KOH in 1600 g H₂O eingetragen. Man extrahiert das Amin mit CHCl₃ oder Äther, wäscht die Lösung mit H₂O und destilliert nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vak., Ausb. 75%.

Abtrennung von 5-Aminoindan

66,5 g Bernsteinsäure werden in 250 ml heißem Äthanol gelöst und zu einer heißen Lösung von 75 g 4- und 5-Aminoindan in wenig Äthanol gegeben. Nach gutem Durchmischen und Aufkochen wird langsam abgekühlt. Das Succinat des 5-Isomeren kristallisiert in weißen Nadeln aus (Schmp. 138—139,5°), die abgesaugt und getrocknet werden. Ohne weitere Reinigung können aus den Succinaten die Aminoindane durch Behandeln mit Lauge wieder in Freiheit gesetzt werden. Nach Ausäthern, Trocknen und Abdampfen des Äthers wird im Vak. destilliert; die Ausb. an reinem 5-Aminoindan beträgt durchschnittlich 46%, bez. auf das bei der Reduktion erhaltene Gemisch.

Chromatographische Trennung der Aminoindane

DC: Fertigplatten Merck 20 × 20 Kieselgel 60, F 254 (0,25 mm).

Laufmittel: a) CHCl₃, Merck p. a. b) Toluol : Benzol : Essigsäure = 5 : 5 : 2.

Verwendete Chromatographiesäulen

Säule Nr. 1	Länge: 55 cm, 4 Stufen, Querschnitt 10—4 mm
2	Länge: 150 cm, Querschnitt 3 cm
3	Länge: 120 cm, 5 Stufen, Querschnitt 5—1 cm
4	Länge: 230 cm, Querschnitt 3,5 cm
5	Länge: 80 cm, Querschnitt 10,5 cm
6	Länge: 60 cm, 4 Stufen, Querschnitt 28—8 mm
7	Länge: 1 m, Querschnitt 6 cm.

Bei gleicher Tropfgeschwindigkeit wurden je nach Säulengröße Fraktionen zu 3 ml bzw. 25 ml geschnitten und die eluierten Substanzen entweder gaschromatographisch (Nitroindane) oder mittels *DC* (Aminoindane) kontrolliert.

4-Aminoindan: Sdp.₁₅: 126°

DC: Fertigplatten Merck.

	Laufmittel	Farbe	R_f	Zeit
	CHCl ₃ p. a.	hellocker	0,42	50 Min.
Toluol : Benzol : HOAc = 5 : 5 : 2		grau	0,30	80 Min.

MS: 133+ (M^+) 132+ (100%); 133+ (82%); 117+; 115+; 55,5+; 130+; 116+; 118+; 77+.

H-NMR (CDCl₃): m 2,0 ppm, $J = 7$ Hz (2 H); t 2,6 ppm, $J = 7$ Hz (2 H); t 2,8 ppm, $J = 7$ Hz (2 H); s 3,39 ppm (2 H); m 6,2—7,0 ppm (3 H).

5-Aminoindan, Schmp. 37—38°, Sdp.₂: 88°

<i>DC</i> :	Laufmittel	Farbe	R_f	Zeit,
	CHCl ₃ p. a.	dunkelocker	0,30	50 Min.
Toluol : Benzol : HOAc = 5 : 5 : 2		dunkelocker	0,18	80 Min.

MS: 133+ (M^+) 132+ (100%); 133+ (57%); 117+; 115+; 55,5+; 77+.

H-NMR (CDCl₃): m 1,97 ppm, $J = 7$ Hz (2 H); verbreitertes Triplet 2,7 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); s 3,4 ppm (2 H); s verbreitert 6,37 ppm (1 H); *AB*-System 6,6 ppm (2 H).

GC: (Bezugsstoff Indan) SE 30; 120°. XE 60; 130°. *RT*: 4-Aminoindan 5,2, 13,5; 5-Aminoindan 5,3, 13,5.

Dithiokohlensäure-O-äthyl-S-indanylester (1 d, 2 d)

28 g (0,21 Mol) Aminoindan werden diazotiert und die Lösung sodann tropfenweise zu einer auf 30—40° erwärmte Lösung von 40 g (0,25 Mol) *K*-Äthylxanthogenat in 80 ml H₂O zugegeben. Das rohe Xanthogenat wird sodann mit Äther extrahiert und die Ätherlösung mit 10proz. NaOH, dann mit H₂O mehrmals gewaschen. Die mit wasserfr. Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung wird eingedampft; das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.

*Indanthiole (1 e, 2 e)*a) *Alkalische Hydrolyse*

Das rohe Xanthogenat wird in Äthanol gelöst, die Lösung kurz aufgekocht und dann feste KOH derart zugegeben, daß die Lösung weiter siedet. Die Verseifung (mittels *GC* verfolgt) ist nach 8 Stdn. beendet. Nach Abdampfen der Hauptmenge des Alkohols und Aufnehmen mit Wasser extra-

hiert man die Probe mit Äther. Die Ätherphase wird verworfen, zu der mit H_2SO_4 angesäuerten wäßr. Lösung wird etwas Zinkstaub gegeben und danach wasserdampfdestilliert. Aus der übergegangenen wäßrig-ölgigen Phase kann nach Aufnehmen in peroxidfreiem Äther, Trocknen mit Na_2SO_4 und Abdampfen des Äthers, das Thiol im Ölvakuum destilliert werden. Ausb. um 30%, bezogen auf das eingesetzte Aminoindan.

Als Nebenprodukt bildet sich stets Disulfid.

b) *Reduktive Spaltung mit LiAlH_4*

In einem Dreihalskolben mit Intensivkühler werden 15 g (0,39 Mol) LiAlH_4 in 600 ml absol. Äther suspendiert und unter gutem Rühren die äther. Lösung des rohen Indanyläthylxanthogenates (64 g) tropfenweise derart zugegeben, daß der Äther ohne äußere Kühlung leicht siedet (3 Stdn.). Nach einer weiteren Stunde intensiven Rührens bei Raumtemp. wird vorsichtig tropfenweise mit 100 ml H_2O versetzt. Nach Zugabe von 300 ml 6*n*- H_2SO_4 wird der Äther abgetrennt und die wäßr. Phase mehrmals mit peroxidfreiem Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte trocknet man nach sorgfältigem Waschen mit Wasser über Na_2SO_4 . Entfernung des Äthers am Rotationsverdampfer und Vakuumdestillation des Rückstandes im Baroni-Kolben ergibt als Vorlauf etwas Indan, als Hauptprodukt das Indanthiol als farbloses, unangenehm riechendes Öl.

4-Indanthiol (1 e): Sdp. 84° , Ausb. 50%, bez. auf das eingesetzte Aminoindan.

MS: 150+ (M^+); 117+ (100%); 150+ (80%); 115+ (65%); 116+ (47%); 149+ (26%); 103+ (17%).

H-NMR (CCl_4): m 2,05 ppm, $J = 7$ Hz (2 H); t verbreitert 2,8 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); s 3,05 ppm (1 H); s 6,9 ppm (3 H).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{S}$. Ber. C 71,94, H 6,70, S 21,34.

Gef. C 72,05, H 6,86, S 21,29.

DC: Fertigplatten Merck 20 × 20 Kieselgel 60, F 254 (0,25 mm). Laufmittel $P\ddot{A}$: Benzol = 3 : 1; R_f 0,75.

5-Indanthiol (2 e)¹⁹: Sdp. $75^\circ/\text{Ölvak.}$, Ausb. 80%, bez. auf das eingesetzte Aminoindan.

MS: 150+ (M^+); 117+ (100%).

H-NMR (CDCl_3): m 2,05 ppm, $J = 7$ Hz (2 H); t verbreitert 2,8 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); s 3,3 ppm (1 H); m 7,0 ppm (3 H).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{S}$. Ber. C 71,94, H 6,70, S 21,34.

Gef. C 72,01, H 6,78, S 21,28.

2-(Indanylthio)-aldehyddiäthylacetale

1 g Na (0,045 g-Atom) werden in 25 ml absol. Äthanol gelöst, dann 1 g NaJ und 6,53 g Indanthiol (0,043 Mol) zugegeben und kräftig gerührt, bis das Thiol gelöst ist. Sodann werden unter weiterem Rühren 0,053 Mol α -Halogen-aldehyddiäthylacetal zugetropft und 2–4 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückflußkühler erwärmt. Den nach Abdampfen von zwei Drittel des Lösungsmittels verbleibenden Rückstand verdünnt man mit Wasser und extrahiert mit Äther. Die äther. Lösung wird mit 10proz. NaOH zur Entfernung von nicht umgesetztem Thiol und anschließend mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers destilliert man die verbleibenden Öle im Baroni-Kolben unter vermindertem Druck.

Die 2-(Indanylthio)aldehyddiäthylacetale zersetzen sich teilweise auf der GC-Säule, so daß eine gaschromatographische Reinheitsprüfung nicht möglich ist.

(*Indanyl-4-thio*)acetaldehyd-diäthylacetal (**1 f**): Sdp. 131—133°/Ölvak., Ausb. 71%

H-NMR (CCl₄): t 1,2 ppm, $J = 7$ Hz (6 H); m 2,15 ppm (2 H); t verbreitert 2,95 ppm (4 H); d 3,02 ppm, $J = 5$ Hz (2 H); m 3,55 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); t 4,58 ppm, $J = 5$ Hz (1 H); s 7,0 ppm (3 H).

(*Indanyl-5-thio*)acetaldehyd-diäthylacetal (**2 f**): Sdp. 146°/Ölvak., Ausb. 88%

MS: (GC—MS on-head-injection) 266 (M^+) 103+ (100%); 75+ (76%); 47+ (70%); 115+ (23%); 116+ (23%); 175+ (19%); 117+ (13%); 149+ (11%); 163+ (9,5%).

H-NMR (CDCl₃): t 1,2 ppm, $J = 7$ Hz (6 H); m 2,05 ppm (2 H); t verbreitert 2,85 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); d 3,08 ppm, $J = 5$ Hz (2 H); m 3,6 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); t 4,62 ppm, $J = 5$ Hz (1 H); m 7,1—7,35 ppm (3 H).

2-(*Indanyl-4-thio*)propionaldehyd-diäthylacetal (**1 g**): Sdp. 138°/Ölvak., Ausb. 55%

H-NMR (CCl₄), 100-Mhz-Spektrum: t 1,09 ppm, $J = 7$ Hz (3 H); t 1,16 ppm, $J = 7$ Hz (3 H); d 1,21 ppm, $J = 7$ Hz (3 H); Quintett 2,05 ppm, $J = 7$ Hz (2 H); t 2,9 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); m 3,15—3,45 ppm (1 H); Quartett 3,55 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); d 4,34 ppm, $J = 5$ Hz (1 H); m 6,9 bis 7,15 ppm (3 H).

2-(*Indanyl-5-thio*)propionaldehyd-diäthylacetal (**2 g**): Sdp. 145°/Ölvak., Ausb. 60%

H-NMR (CCl₄): t 1,13 ppm, $J = 7$ Hz (3 H); t 1,19 ppm, $J = 7$ Hz (3 H); d 1,2 ppm, $J = 7$ Hz (3 H); m 2,08 ppm (2 H); t verbreitert 2,87 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); m 3,10—3,8 ppm (5 H); d 4,3 ppm, $J = 5$ Hz (1 H); m 7,0—7,3 ppm (3 H).

2-(*Indanyl-4-thio*)butyraldehyd-diäthylacetal (**1 h**): Sdp. 141°/Ölvak., Ausb. 53%

MS: 294+ (M^+): 103+ (100%); 75+ (60%); 47+ (35%); 115+ (20%); 57+ (20%); 116+ (18%); 117+ (18%).

H-NMR (CCl₄): zwei t und ein d 0,95—1,3 ppm, $J = 7$ Hz (9 H); m 2,08 ppm (2 H); t verbreitert 2,93 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); m 3,15—3,9 ppm (5 H); d 4,38 ppm, $J = 5$ Hz (1 H); m 6,9—7,1 ppm (3 H).

2-(*Indanyl-5-thio*)butyraldehyd-diäthylacetal (**2 h**): Sdp. 148°/Ölvak., Ausb. 58%

H-NMR (CCl₄): zwei t und ein d 0,95—1,25 ppm, $J = 7$ Hz (9 H); m 1,95 ppm (2 H); t verbreitert 2,75 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); m 3,2—3,8 ppm (5 H); d 4,28 ppm, $J = 5$ Hz (1 H); m 6,9—7,18 ppm (3 H).

*Indenothiophene*¹⁷

25 ml Polyphosphorsäure werden in einem 100 ml Kragenkolben auf 180° erhitzt und dieser vorsichtig auf 0,3 mm evakuiert. Man läßt das Indanylthioaldehyd-diäthylacetal (5 g) in dem Maße unter die Oberfläche der Polyphosphorsäure langsam zufließen, daß das sich bildende Indenothiophen kontinuierlich in die gekühlte Vorlage abdestilliert (starkes Stoßen!). Das Produkt wird sodann mit Äther aufgenommen, mit einer Lösung von NaHCO₃ und dann mit H₂O gewaschen. Nach Abdestillieren des getrockneten Äthers erhält man das rohe Cyclisierungsprodukt als dunkles Öl oder als braune Kristalle. Zur Reinigung chromatographiert man an Kieselgel Merck 0,05—0,02 mm, 70—325 mesh, ASTM.

Stufensäule 70 cm lang, 4 Stufen, Durchmesser 3,5—1,5 cm, gefüllt mit 150 g Kieselgel. Elutionsmittel PÄ (60—80°). DC-Kontrolle der Fraktionen auf Fertigplatten Merck 20×20, Kieselgel 60 F 254, Laufmittel PÄ (60—80°).

	3	4	5	6	7	8
<i>R_f</i> -Werte	0,51	0,48	0,50	0,49	0,47	0,49
<i>RT</i> -Werte (SE 30) 150°						
Bezugssubst. Naphthalin	5,1	8,5	14,8	5,9	7,8	14,0

7,8-Dihydro-6H-indeno[4,5-b]thiophen (3): Ausb. 82%; weißes Öl nach Kugelrohrdestillation (Luftbad 120°/Ölvakuum)

MS: 174⁺ (*M*⁺): 173⁺ (100%); 174⁺ (94%); 45⁺ (14%); 129⁺ (23%); 171⁺ (13%); 86⁺ (11%); 147⁺ (8%).

H-NMR (CCl₄): Quintett verbreitert 2,15 ppm, *J* = 7 Hz (2 H); t verbreitert 3,05 ppm, *J* = 7 Hz (4 H); *AB*-System 7,3 ppm (2 H) s 7,2 ppm (2 H).

C₁₁H₁₀S. Ber. C 75,82, H 5,78, S 18,38.

Gef. C 75,68, H 5,81, S 18,31.

6,7-Dihydro-5H-indeno[5,6-b]thiophen (6): Schmp. (aus Äthanol): 95—96°, Ausb. 69%, weiße Kristalle

MS: 174⁺ (*M*⁺): 173⁺ (100%); 174⁺ (93%); 129⁺ (28%); 45⁺ (19%); 171⁺ (19%); 147⁺ (9%); 86⁺ (9%).

H-NMR (CDCl₃): 100 MHz-Spektrum: Quintett verbreitert 2,02 ppm, *J* = 7 Hz (2 H); t verbreitert 2,9 ppm, *J* = 7 Hz (4 H); *AB*-System 7,1 ppm (H-2, H-3); s 7,42 ppm (H-8); s 7,48 ppm (H-4), *J*_{3,4} = *J*_{4,5} = 0,7 Hz; *J*_{7,8} = 0,7 Hz; *J*_{2,3} = 5,6 Hz.

UV (C₆H₁₂): max. 233 nm; sh 241 nm; max. 263 nm; max. 285 nm; max. 291 nm; max. 296 nm; max. 303 nm.

C₁₁H₁₀S. Ber. C 75,82, H 5,78, S 18,38.

Gef. C 75,59, H 5,83, S 18,12.

2-Methyl-7,8-dihydro-6H-indeno[4,5-b]thiophen (4): Ausb. 72%, nach Kugelrohrdestillation (Luftbad 123°/Ölvak.) leicht gelbliches Öl

MS: parent peak = base peak = 188⁺, 1 Schwefel, starke H- und Methylabspaltung.

H-NMR (CDCl₃): Quintett verbreitert 2,17 ppm, $J = 7$ Hz (2 H); t verbreitert 3,04 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); s 2,55 ppm, $J = 1$ Hz (long range) (3 H); *AB*-System 7,3 ppm (H-4, H-5); s verbreitert 6,95 ppm, $J = 1$ Hz (long range) (3 H).

C₁₂H₁₂S. Ber. C 76,55, H 6,42, S 17,02.
Gef. C 76,69, H 6,40, S 16,91.

2-Methyl-6,7-dihydro-5H-indeno[5,6-b]thiophen (7): Schmp. (aus Äthanol): 104—105°, Ausb. 74,2%, weiße glänzende Plättchen

MS: parent peak = base peak = 188⁺, 1 Schwefel, starke H- und Methyl-Abspaltung.

H-NMR (CCl₄): Quintett verbreitert 2,08 ppm, $J = 7$ Hz (2 H); t verbreitert 2,9 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); s 2,5 ppm, $J = 1$ Hz (long range, 3 H); s verbreitert 6,75 ppm (H-3); s verbreitert 7,32 ppm (1 H); s verbreitert 7,4 ppm (1 H).

C₁₂H₁₂S. Ber. C 76,55, H 6,42, S 17,02.
Gef. C 76,67, H 6,44, S 16,88.

2-Äthyl-7,8-dihydro-6H-indeno[4,5-b]thiophen (5): Ausb. 79%, nach Kugelrohrdestillation 126° Luftbad/0,07 Torr hellgelbes Öl

MS: 202⁺ (M^+) 1 Schwefel, starke Methylabspaltung 187⁺ (100%); 202⁺ (56%); 173⁺ (25%).

H-NMR (CDCl₃), 100 MHz-Spektrum: t 1,42 ppm, $J = 7$ Hz (3 H); Quintett 2,16 ppm, $J = 7$ Hz (2 H); Quartett 2,98 ppm, $J = 7$ Hz; $J = 1$ Hz (long range) (2 H); t 3,1 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); s 7,08 ppm, $J = 1$ Hz (long range) (H-3); *AB*-System 7,4 ppm (H-4, H-5).

C₁₃H₁₄S. Ber. C 77,12, H 6,93, S 15,84.
Gef. C 76,99, H 7,13, S 15,75.

2-Äthyl-6,7-dihydro-5H-indeno[5,6-b]thiophen (8): Ausb. 68%, weiße Kristalle, Schmp. 62—63° (Äthanol)

MS: 202⁺ (M^+), 1 Schwefel, starke Methylabspaltung 187⁺ (100%), 202⁺ (69%), 173⁺ (23%).

H-NMR (CCl₄): t 1,41 ppm, $J = 7$ Hz (3 H); Quintett verbreitert 2,1 ppm, $J = 7$ Hz (2 H); Quartett 2,83 ppm, $J = 7$ Hz (2 H); t 2,9 ppm, $J = 7$ Hz (4 H); s verbreitert 6,75 ppm (H-3); s verbreitert 7,3 ppm (1 H); s verbreitert 7,41 ppm (1 H).

C₁₃H₁₄S. Ber. C 77,22, H 6,93, S 15,84.
Gef. C 76,93, H 6,96, S 15,66.

Die Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Die H-NMR-Spektren wurden, falls nicht anders angegeben, auf einem Varian T-60 unter Verwendung von *TMS* als innerer Standard aufgenommen. Die 100 MHz-Spektren wurden auf einem Varian XL-100 ermittelt. Zur Aufnahme der UV-Spektren diente ein Spektrograph der Fa. Bausch & Lomb. Die gaschromatographische Kontrolle der einzelnen Syntheseschritte wurde auf einer 5 Fuß, 1/8"-Säule, belegt mit 5% SE 30 auf Analabs ABS-Träger oder auf einer gleichen Säule, belegt mit 5% XE 60 auf Analabs ABS und auf Glassäulen, 150 cm lang, Querschnitt 2 mm, gefüllt mit 3% SE 30 auf Chromosorb W, DMCS 100/120 durchgeführt. Für Kapillarchromatogramme fanden

SCOT-Säulen (XE 60, SE 30 50 Fuß 0,02") der Fa. Perkin-Elmer Verwendung. Als Gaschromatograph stand uns das Modell 1200 und das Modell 1525 B der Fa. Varian zur Verfügung. Für die Aufnahme der Massenspektren am Varian MAT 11 (GNOM) und für die Hilfe bei der Lösung analytischer Probleme danken wir Herrn Ing. *H. Begutter*.

Das Massenspektrometer und der Gaschromatograph 1525 B wurden aus Mitteln des Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung angeschafft. Wir danken für die Unterstützung.

Literatur

- ¹ *M. Pailer* und *H. Begutter*, Mh. Chem., **104**, 297 (1973).
- ² *M. Pailer* und *H. Grünhaus*, Mh. Chem. **104**, 312 (1973).
- ³ *M. Pailer* und *L. Berner-Fenz*, Mh. Chem. **104**, 339 (1973).
- ⁴ *M. P. Cagniant*, Bull. Soc. chim. France **1949**, 382.
- ⁵ *W. Steinkopf* und *E. Günther*, Ann. Chem. **522**, 30 (1936).
- ⁶ *D. W. H. MacDowell* und *T. B. Patrick*, J. Org. Chem. **32**, 2441 (1967).
- ⁷ *D. W. H. MacDowell* und *A. T. Jeffries*, J. Org. Chem. **35**, 871 (1970).
- ⁸ *D. W. H. MacDowell* und *A. T. Jeffries*, J. Org. Chem. **36**, 1053 (1971).
- ⁹ *J. Lindner* und *J. Bruhin*, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 437 (1927).
- ¹⁰ *I. I. Kolotkina*, *K. V. Levskina* und *S. I. Sergievskaya*, J. Obshch. Khim. **33**, 469 (1963).
- ¹¹ *R. Huisgen*, Ann. Chem. **559**, 180 (1948).
- ¹² *A. Rhomberg* und *H. Berger*, Ger. Offen. 1950—290 (1971); Chem. Abstr. **75**, 5562 t (1971).
- ¹³ *E. Campaigne* und *S. W. Osborn*, J. Org. Chem. **22**, 561 (1957).
- ¹⁴ *D. Djerassi*, *M. Gorman*, *F. X. Markley* und *E. B. Oldenburg*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 568 (1955).
- ¹⁵ *S. Tarbell* und *D. K. Fukushima*, Org. Synthesis, Coll. Vol. III, 809 (1955).
- ¹⁶ *S. Tarbell* und *D. K. Fukushima*, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 1643 (1945).
- ¹⁷ *B. D. Tilak*, Proc. Indian Acad. Sci. **32 A**, 390 (1951); *B. D. Tilak* und *A. V. Sunthakar*, *ibid.* 396.
- ¹⁸ *J. A. Elwidge* und *R. G. Foster*, J. Chem. Soc. **1964**, 981.
- ¹⁹ *P. Cagniant*, Bull. Soc. chim. France **1950**, 28; *W. Borsche* und *M. Pommer*, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, 102 (1921).

Prof. Dr. M. Pailer
Pharmazeutisch-Chemisches Institut
Universität Wien
Währinger Straße 10
A-1090 Wien
Österreich