

**Untersuchungen von Reaktionsmechanismen
durch Isotopenmarkierung, VII¹.
Zum Mechanismus der Ringverengung von 2,2-Dichlor-6-
methyl-4*H*-1-thiochroman-3,4-dion****

Peter Seidler und Gert Kollenz*

Institut für Organische Chemie, Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 3. Februar 1982. Angenommen 17. Februar 1982)

*Mechanistic Investigations by Isotopic Labeling, VII¹. Mechanism of the Ring
Contraction Reaction of 2,2-Dichloro-6-methyl-4*H*-1-thiochroman-3,4-dione*

It is shown by use of ¹⁴C-labeling that the ring contraction reaction of 2,2-dichloro-6-methyl-4*H*-1-thiochroman-3,4-dione (**1**) leads to elimination of C-2 as CO₂. Formation of the 5-methyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]thiophen-2,3-dione (**2**) is suggested to proceed via hydrolytic opening of the thiolactone-binding in **1**, recyclisation and subsequent oxidation by unreacted **1**.

(*Keywords: ¹⁴C-Labeling; 5-Methyl-2,3-dihydro-benzo[*b*]thiophen-2,3-dione; Ring contraction reaction*)

Einleitung

Im Rahmen von Tracer-Studien zur Frage der Ringverengungsprozesse isocyclischer² bzw. N-heterocyclischer^{1,3} vic. Triketoverbindungen schien es interessant, auch das Ringverengungsverhalten eines S-Heterocyclus, nämlich des 2,2-Dichlor-6-methyl-4*H*-1-thiochroman-3,4-dions (**1**) mittels ¹⁴C-Indizierung näher zu untersuchen. Dies vor allem deshalb, da die bisherigen Resultate solcher Tracer-Experimente das Auftreten unterschiedlicher Reaktionsmechanismen, abhängig vom jeweiligen Strukturtyp der Tricarbonyl-Verbindung, aufzeigten: Phenalentrion², Chinisatin⁴ oder 3,3-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-chinolindione³ z. B. ringverengen unter Verdrängung der jeweils „mitt-

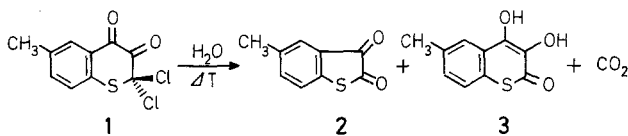
** Herrn emer. Univ. Prof. Dr. E. Ziegler zur Vollendung seines 70. Lebensjahres mit besten Wünschen gewidmet.

leren: Carbonyl-Gruppe der Triketo-Funktion, Alloxan⁵, 4-Hydroxy-3-nitroso-2-chinolon⁶ oder 5,6-Diaryl-5-hydroxy-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2,3,4-trion⁷ hingegen unter Eliminierung der dem Heteroatom benachbarten Carbonyl; 1,5-Dihydro-2*H*-1,5-benzodiazepin-2,3,4-trion wiederum liefert abhängig von den Reaktionsbedingungen nach unterschiedlichen Mechanismen auch verschiedene ringverengte Produkte¹. In allen Fällen wird die involvierte C=O-Gruppe als CO₂ abgespalten, außerdem ist die Ringverengung meist von Redox-Vorgängen begleitet, da vic. Trione — auch in „maskierter“ Form z. B. als Dichlor-Verbindung³ — gute Oxidationsmittel darstellen.

Ergebnisse und Diskussion

Das Ringverengungsverhalten solcher Thiochroman-Derivate wie z. B. **1**, unserer Modells substanz, wurde bereits von *Arndt*⁸ bzw. *Eistert* et al.⁹ in präparativer Hinsicht untersucht. Wie im Schema 1 gezeigt, bilden sich bei Erhitzen von **1** in Wasser das um eine C=O-Gruppe ärmere, gelbrote 5-Methyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]-thiophen-2,3-dion (**2**), das farblose 6-Methyl-thiocumarin-2,3-diol (**3**) als Hydrolyse- und Reduktionsprodukt von **1**, sowie CO₂ im ungefähren Molverhältnis 1:1:1.

Schema 1



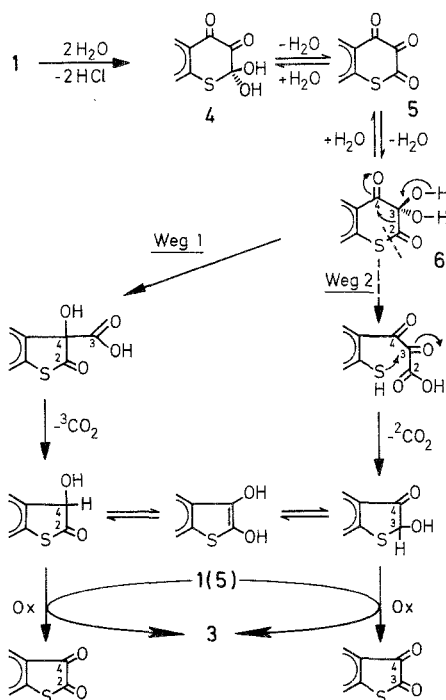
Für die uns interessierende Frage der Ringverengung **1** → **2** bieten sich auf Grund der bisher gewonnenen experimentellen Fakten an anderen cyclischen vic. Trionen¹⁻⁷ vor allem 2 Alternativen an:

1. Zunächst könnte Hydrolyse der Dichlor-Verbindung zur Bildung eines Tricarbonyl-Hydrates **4** bzw. **6** führen, welches dann unter Acyl-Anion-Verschiebung⁷ im Sinne einer Benzilsäure-Umlagerung^{4,9} bzw. intramolekularen *Grobschen* Fragmentierung^{2,3,14} sich unter Verlust der „mittleren“ C=O-Gruppe zu **2** ringverengt. Dabei ist es letztlich gleichgültig, ob die Ringverengung durch den Bruch der Bindung C-2—C-3 oder C-4—C-3 eingeleitet wird.

2. Hydrolyse der Thiolacton-Gruppierung könnte Ringöffnung mit nachfolgendem nucleophilen Angriff der SH-Funktion am C-3-Kohlen-

stoff und Recyclisierung zu **2** bewirken. (Der Zeitpunkt des Austausches von Cl gegen OH ist natürlich offen. Es wäre somit auch eine Öffnung der S—C-Bindung auch aus **1** sowie aus den vermuteten Folgeverbindungen **4** und **5** denkbar). In diesem Falle würde die ursprünglich 2-ständige C=O als CO₂ abgespalten (Schema 2).

Schema 2



Um eine Entscheidung zwischen den möglichen Reaktionswegen zu treffen, wurde ein in Position 3 ¹⁴C-markiertes **1** synthetisiert und dieser Ringverengungsreaktion unterworfen.

Synthese von [3-¹⁴C] **1**

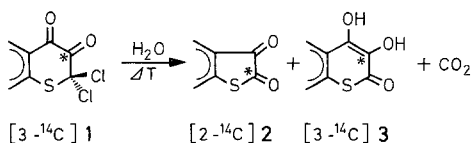
Ausgangspunkt für die Herstellung von [3-¹⁴C] **1** war [2-¹⁴C] Propionsäure, erhalten durch Isotopenaustausch¹⁰ aus dem Na-Salz der [2-¹⁴C] Propionsäure (50 μCi, 59 mCi/mmol bzw. 2,18 GBq/mmol) mittels inaktiver, frisch destillierter Propionsäure. Chlorierung durch Sulfurylchlorid/Thionylchlorid¹¹ liefert ein Gemisch der beiden iso-

meren Chlorpropionylchloride, die sich im Siedepunkt um ca. 30 °C unterscheiden (3-Chlor-propionylchlorid $K_{p100} = 81-84$ °C, 2-Chlor-propionylchlorid $K_{p100} = 51-53$ °C) und vorteilhaft über eine *Fischer*-Spaltrohrkolonne¹² auftrennbar sind. Die Güte der Trennung ist ¹H-NMR-spektroskopisch leicht kontrollierbar [3-Chlor-Derivat zeigt CH₂(t)-Signale bei $\delta = 3,4$ bzw. 3,8 ppm]. Durch Hydrolyse des in ca. 30%iger Ausbeute abtrennbaren 3-Chlor-Isomeren erhält man die für die weiteren Syntheseschritte benötigte [2-¹⁴C] 3-Chlor-propionsäure, die mit *p*-Thiokresol zur [2-¹⁴C]3-*p*-Tolylmercapto-propionsäure kondensierbar ist^{8b} [*p*-Thiokresol wurde dem Thiophenol vorgezogen, da die an sich sehr tief schmelzenden und damit schwierig zu reinigenden Arylmercaptopropionsäuren (58 °C bzw. 70 °C) und Thiochroman-4-one (28 °C bzw. 41 °C) der *p*-Kresol-Reihe bessere Kristallisationseigenschaften zeigen]. Cyclisierung zum [3-¹⁴C] 6-Methyl-1-thiochroman-4-on, Umsetzung mit *p*-Nitroso-*N,N*-dimethylanilin zum [3-¹⁴C] 3-(4-dimethylamino)-phenylimino-6-methyl-1-thiochroman-4-on sowie dessen Hydrolyse zum [3-¹⁴C] 6-Methyl-1-thiochroman-3,4-dion¹³ sind die nächsten Schritte. Letzteres wurde auf Grund seiner Stabilität und somit guten Kristallisierbarkeit als Bezugsbasis für den Vergleich der spezif. Aktivitäten mit dem ringverengten Thiophendion-Derivat herangezogen, da die Dichlor-Verbindung **1** selbst für die erforderliche optimale Reinigung (Kristallisieren aus Benzol) nicht genügend stabil ist (siehe Exp. Teil). **1** ist durch Erwärmen des [3-¹⁴C] 6-Methyl-1-thiochroman-3,4-dions in überschüssigem Sulfurylchlorid herstellbar^{8a}. Die Gesamtausbeute dieser 7stufigen Synthese beträgt also — beeinträchtigt vor allem auf der Stufe des [2-¹⁴C] 3-Chlorpropionylchlorids — 3%.

Ringverengung von [3-¹⁴C] **1**

Die Ringverengung von [3-¹⁴C] **1** wurde analog *Arndt* und *Eistert*^{8a} durch Kochen der Dichlorverbindung in Wasser herbeigeführt (s. Schema 3). Die Trennung der gebildeten Reaktionsprodukte **2** und **3** erfolgte durch Erhitzen in Benzol, wobei das Thiophendion-Produkt **2** in Lösung geht. Das durch Abdampfen des Benzols erhaltene **2** kann bis zur Aktivitätskonstanz aus Ethanol gereinigt werden.

Schema 3



Die Ergebnisse der Radioaktivitätsmessungen sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. *Ermittelte spezifische Aktivitäten von [3-¹⁴C] 6-Methyl-1-thiochroman-3,4-dion, [3-¹⁴C] 1 und [2-¹⁴C] 2*

Verbindung	Spezifische Radioaktivität		
	$\mu\text{Ci}/\text{mmol}$ bzw. kBq/mmol		%
[3- ¹⁴ C] 6-Methyl-1-thiochroman-3,4-dion	0,25	9,235	100
[3- ¹⁴ C] 1	0,241	8,922	96,4
[2- ¹⁴ C] 2	0,249	9,211	99,6

Auf Grund dieser Radioaktivitätsverteilung kann der eindeutige Schluß gezogen werden, daß im einzig wichtigen Reaktionweg dieser von Redox-Vorgängen begleiteten Ringverengung **1** → **2** das C-Atom der Thiolacton-Gruppierung (= C-2) als CO₂ aus dem Ring verdrängt wird. Ein Reaktionsablauf im Sinne des Weges 2 in Schema 2 ist somit wahrscheinlich.

Experimenteller Teil

Die Reinheitsprüfungen der radioaktiven Substanzen erfolgte mit Hilfe eines Dünnschicht-Scanners II der Fa. Berthold, die Radioaktivitätsmessungen wurden an einem Flüssigkeitsszintillationsspektrometer LS 230 der Fa. Beckman durchgeführt, die Zählzelle mit Hilfe des Externen Standards bestimmt.

[2-¹⁴C]Propionsäure¹⁰

50 μCi (1,85 MBq) [2-¹⁴C]Na-Propionat werden mit 100 μl inaktiver, frisch destillierter Propionsäure versetzt und nach Bildung einer klaren Lösung in das Reaktionsgefäß pipettiert. Dieser Vorgang wird 8mal wiederholt, um eine möglichst quantitative Überführung der Radioaktivität zu gewährleisten. Anschließend füllt man auf insgesamt 6 ml Propionsäure auf.

[2-¹⁴C]3-Chlor-propionsäurechlorid¹¹

Man hält eine Mischung von 6 ml [2-¹⁴C]Propionsäure, 3,25 ml Sulfurylchlorid, 4,2 ml CCl₄ und 50 mg Dibenzoylperoxid in einem lichtgeschützten 2-Halskolben 90 min bei 80 °C. Nach Zugabe von 11,4 ml Thionylchlorid bleibt die Reaktionsmischung weitere 4 h bei 80 °C (Innentemperatur bis max. 72 °C). Über eine *Fischer*-Spaltrohrkolonne¹² werden bei 35–40 °C/100 Torr das überschüssige Thionylchlorid, CCl₄ und [2-¹⁴C]Propionsäurechlorid langsam abdestilliert. Um die Ausbeute an gewünschtem [2-¹⁴C]-Chlorpropionylechlorid möglichst zu optimieren, setzt man nun 2 ml gereinigtes und trockenes Dekalin¹⁵ als Treibsubstanz zu, bringt die Badtemperatur rasch auf 140 °C und

fraktioniert das Reaktionsgemisch bei 100 Torr. Bei 78—83 °C geht das [2-¹⁴C]3-Chlor-propionylchlorid (1,8 g; 34%), vermisch mit geringen Mengen Dekalin, über und kann direkt der anschließenden Hydrolyse zur [2-¹⁴C]3-Chlor-propionsäure zugeführt werden.

[2-¹⁴C]3-Chlor-propionsäure*

Rühren von 1,8 g [2-¹⁴C]3-Chlor-propionylchlorid in 5 ml Wasser bei 20 °C (1 h) führt zur Hydrolyse des Säurechlorids. Man extrahiert die wäßrige Phase 6mal mit je 15 ml Dichlormethan, wobei das Gelingen der Extraktion (3-Chlor-propionsäure ist auch sehr gut wasserlöslich) durch Aktivitätsbestimmungen der beiden Phasen kontrolliert werden muß. In der Wasserphase wurden $3,5 \cdot 10^4$ dpm ($1,5 \cdot 10^{-2}$ µCi bzw. $5,55 \cdot 10^2$ Bq) Gesamtkativität gefunden, in der Dichlormethan-Phase hingegen $1,447 \cdot 10^7$ dpm (6,5 µCi bzw. $2,4 \cdot 10^5$ Bq). Nach Trocknen der organ. Phase über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel langsam abdestilliert und der Rückstand direkt der nächsten Stufe zugeführt.

[2-¹⁴C]*p*-Tolyl-mercapto-propionsäure

Man löst 1,4 g *p*-Thiokresol in möglichst wenig 8*N* NaOH und gibt die in 10 ml Wasser aufgenommene [2-¹⁴C]3-Chlor-propionsäure in Portionen von 1,5 ml zu, wobei das zwischenzeitlich ausfallende Thiokresol immer wieder mit einigen Tropfen 8*N* NaOH in Lösung gebracht wird. Nach kurzem Aufkochen der alkalischen Lösung läßt man Abkühlen, nach Ansäuern mit 12*N* HCl beginnt das Produkt auszufallen. Die wäßrige Phase wird abgezogen und der Rückstand am Manifold (10^{-4} Torr, 20 °C) getrocknet. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Ligroin (100—140 °C) — von etwas mitgeschlepptem NaCl muß filtriert werden — erhält man 1,67 g (85%) farbloses Produkt vom Schmp. 70 °C. Radioaktivitätsgehalt: 6 590 dpm/mg (0,582 µCi/mmol bzw. 21,55 kBq).

[3-¹⁴C]6-Methyl-1-thiochroman-4-on

1,78 g [2-¹⁴C]*p*-Tolylmercapto-propionsäure (Radioaktivitätsgehalt: 2 950 dpm/mg bzw. 0,26 µCi/mmol oder 9,645 kBq/mmol) werden bei 35—40 °C in 5 ml H₂SO₄ konz. gelöst und kurz auf 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen fällt durch Zusatz von 10 ml kaltem H₂O das Produkt ölig aus und wird im Kühlschrank fest. Nach dem Abziehen der Mutterlauge wäscht man das Rohprodukt mit NaHCO₃-Lösung und H₂O säurefrei. Trocknen am Manifold (10^{-4} Torr, 20 °C) und nachfolgendes Umkristallisieren aus Petrolether (35—40 °C) liefert 1,2 g (74%) reines Produkt. Radioaktivitätsgehalt: 3 166 dpm/mg (0,254 µCi/mmol bzw. 9,4 kBq/mmol). Schmp. 40 °C.

[3-¹⁴C]3-(4-dimethylamino-)phenylimino-6-methyl-1-thiochroman-4-on

Zur Lösung von 1,2 g [3-¹⁴C]6-Methyl-1-thiochroman-3,4-dion und 1 g *p*-Nitroso-*N,N*-dimethylanilin in möglichst wenig siedendem Ethanol fügt man

* Der von Arndt et al.^{8b} für die Synthese von 3-Chlor-propionsäure bevorzugte Weg über HCl-Addition an Acrylsäure war hier auf Grund der einzig greifbaren ¹⁴C-markierten Ausgangssubstanz (= [2-¹⁴C]Na-Propionat) nicht gangbar. Außerdem scheint die Ausbeute an 3-Chlorpropionsäure noch schlechter zu sein (13%¹³ gegenüber ca. 20% nach dem hier beschriebenen Verfahren).

einige Tropfen 30%iger KOH. Die bei der sofort einsetzenden stark exothermen Reaktion freigesetzte Wärme führt zur Verdampfung des Ethanols. Der abgekühlte Rückstand muß 3—4 mal aus Ethanol umkristallisiert werden. Schmp. 192—193 °C, Ausb. 1,09 g (52%). Radioaktivitätsgehalt: 1 785 dpm/mg (0,25 µCi/mmol bzw. 9,23 kBq/mmol).

[3-¹⁴C]6-Methyl-1-thiochroman-3,4-dion

1,09 g [3-¹⁴C]3-(4-Dimethylamino-)phenylimino-6-methyl-1-thiochroman-4-on, gelöst in möglichst wenig 55%iger H₂SO₄, werden 7—10 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen der erkalteten Lösung mit H₂O fällt das Rohprodukt aus, welches mit NaHCO₃-Lösung sowie mehrmals mit H₂O gewaschen wird. Umkristallisiert aus Ethanol und getrocknet bei 10⁻⁴ Torr/40 °C ist die Substanz bei 140—180 °C/1 Torr sublimierbar. Die Reinigung bis zur Aktivitätskonstanz erfolgt wiederum durch Umkristallisieren aus Ethanol. Ausb. 340 mg (50%); Schmp. 167—168 °C. Radioaktivitätsgehalt: 2 890 dpm/mg (0,25 µCi/mmol bzw. 9,235 kBq/mmol).

[3-¹⁴C]2,2-Dichlor-6-methyl-4H-1-thiochroman-3,4-dion ([3-¹⁴C] 1)

320 mg [3-¹⁴C]6-Methyl-1-thiochroman-3,4-dion reagieren mit 3,2 ml Sulfurylchlorid bei 20 °C bis zur Abscheidung der hellgelben Monochlorverbindung^{8a}. Bei Erwärmen des Reaktionsgemisches auf 60 °C tritt vollständige Lösung ein. Nach Entfernen des überschüssigen SO₂Cl₂ bei 10⁻⁴ Torr nimmt man den Rückstand in warmem Eisessig (nicht über 40 °C) auf und fällt das gelbe [3-¹⁴C] 1 nach dem Abkühlen durch Wasser-Zusatz. Das am Manifold (10⁻⁴ Torr) getrocknete [3-¹⁴C] 1 ist aus Benzol umkristallisierbar, es läßt sich jedoch nicht bis zur Aktivitätskonstanz reinigen, da bei Erhitzen in Benzol bereits leichte Zersetzung eintritt. Ausb. 380 mg (82%); Schmp. 137—139 °C (Zers.). Radioaktivitätsgehalt: 2 050 dpm/mg (0,241 µCi/mmol bzw. 8,92 kBq/mmol).

[2-¹⁴C]5-Methyl-2,3-dihydro-benzo[b]thiophen-2,3-dion ([2-¹⁴C] 2)

Man läßt 380 mg [3-C¹⁴] 1 in 2,5 ml H₂O unter Rückfluß 10 min sieden. Das bereits aus der heißen Lösung ausfallende, orangefarbene, ringverengte [2-¹⁴C] 2 wird bei 10⁻⁴ Torr am Manifold lyophilisiert. Nach 3maligem Auskochen des trockenen Rohprodukts mit wasserfreiem Benzol und Entfernen des letzteren im Vakuum ist der Rückstand aus Ethanol bis zur Aktivitätskonstanz umkristallisierbar. Ausb. 30 mg (23%), Schmp. 143—144 °C. Radioaktivitätsgehalt: 3 100 dpm/mg (0,249 µCi/mmol bzw. 9,21 kBq/mmol).

Literatur

- 1 VI. Mitteilung: *Dolenz G., Kollenz G.*, Chem. Ber. **115**, 593 (1982).
- 2 *Kollenz G., Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1666.
- 3 *Kollenz G., Kappe Th.*, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1634.
- 4 *Dahn H., Donzel A.*, Helv. Chim. Acta **50**, 1911 (1967).
- 5 *Kwart H., Sarasohn I. M.*, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 909 (1961); *Kwart H., Spayd R. W., Collins C. J.*, *ibid.* **83**, 2579 (1961).

- ⁶ *Prager R. H., Ting K. Y.*, Aust. J. Chem. **1972**, 1229.
- ⁷ a) *Dahn H., Hawth H.*, Helv. Chim. Acta **40**, 2261 (1957). b) *Martin S. F.*, Synthesis **1979**, 634.
- ⁸ a) *Arndt F., Eistert B.*, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 36 (1929). b) *Arndt F., Flemming W., Scholz E., Löwensohn V.*, ibid. **56**, 1269 (1923).
- ⁹ *Eistert B., Bock G., Kosch E., Spalink F.*, Chem. Ber. **93**, 1451 (1960).
- ¹⁰ *Ruben S., Allen M. B., Nahinsky P.*, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 3050 (1942).
- ¹¹ *Kharasch M. S., Brown H. C.*, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 925 (1940).
- ¹² *Fischer W. G.*, Chemiker Ztg. **94**, 157 (1970).
- ¹³ *Arndt F.*, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1612 (1925).
- ¹⁴ *Grob C. A., Schiess P. W.*, Angew. Chem. **79**, 1 (1967).
- ¹⁵ *Willstätter R., Seitz F.*, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 683 (1924).