

0040-4039(94)E0196-5

THIOXO-ANALOGA ISOINDIGOIDER VERBINDUNGEN?

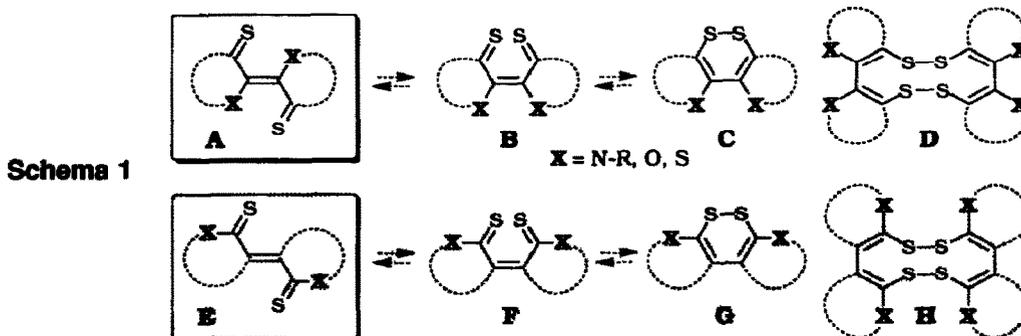
Werner Schroth*^a, Michael Felicetti^a, Ekkehard Hintzsche^a, Roland Spitzner^a, Maren Pink^b

Institut für Organische Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg ^a,
 Weinbergweg 16, D-06099 Halle (Saale),

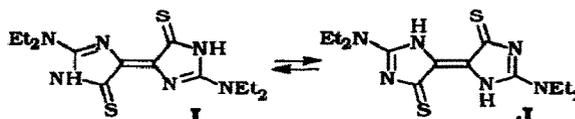
Institut für Anorganische Chemie der Universität Leipzig ^b, Talstraße 35, D-04103 Leipzig

Abstract: Thioxo-isoindigoide compounds E are accessible only in special cases, depending on the resonance situation in the heterocyclic unit, whereas the thioxo-indigoide species A are at all unknown. Thus the oxidation of the corresponding leuko-isoindigoide precursors affords either 3 as a representative of E by predominance of thioamide conjugation, or the unusual 12-membered cyclic bis-disulfides 4 and 10, respectively, according to type H by predominance of hetarene stabilization.

Die Existenz thioxo-indigoide Verbindungen A (s. Schema 1) ist nach wie vor problematisch¹: Bei allen Versuchen ihrer Synthese dominiert in Abhängigkeit vom Heteroatom X die Bildung der (mit *cis*-Form B valenzisomeren) 1,2-Dithiine C², X = S, und der Bis-disulfide D, X = O, N-CH₃. Andere Verhältnisse sollten in der isoindigoide Reihe E bestehen, sofern die X-(C=S)-Konjugation eine Stabilisierung von E bzw. F gegenüber den Dialkenyl-disulfiden G und H ermöglicht. Strenggenommen handelt es sich bei Typ E um die cyclische Version von Thiofumarsäurederivaten, die von K. Harke et al. eingehend untersucht wurden³.

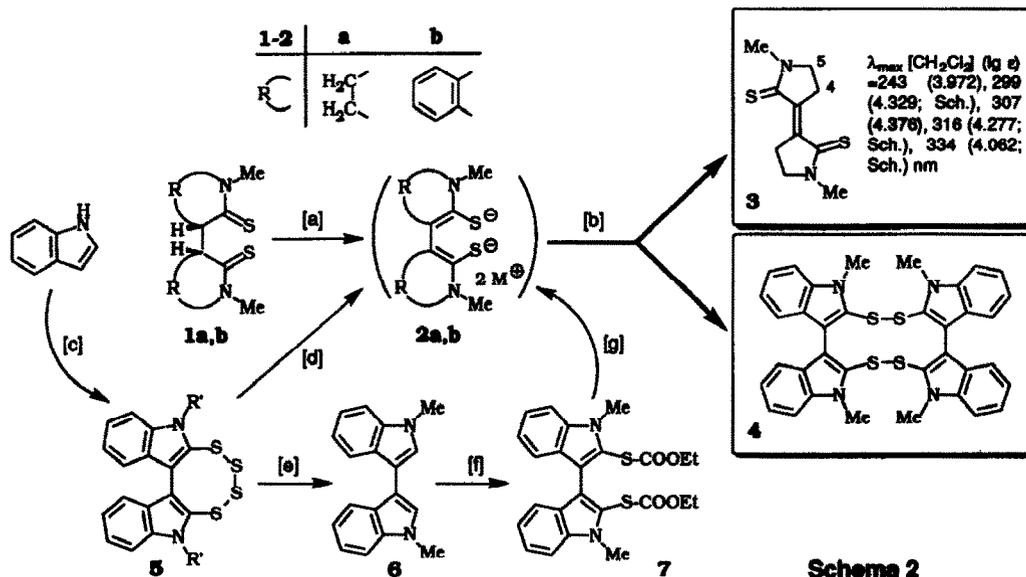


Ein E entsprechender Vertreter mit Thioxoimidazol-Einheiten {4,4'-[Bis(2-diethylamino)imidazol-5-thion]-indigo} I (versus Tautomer J gemäß Typ A), wurde bereits von R. Gompper et al.⁴ beschrieben ($\lambda_{\max} = 421, 485, 520 \text{ nm}$).

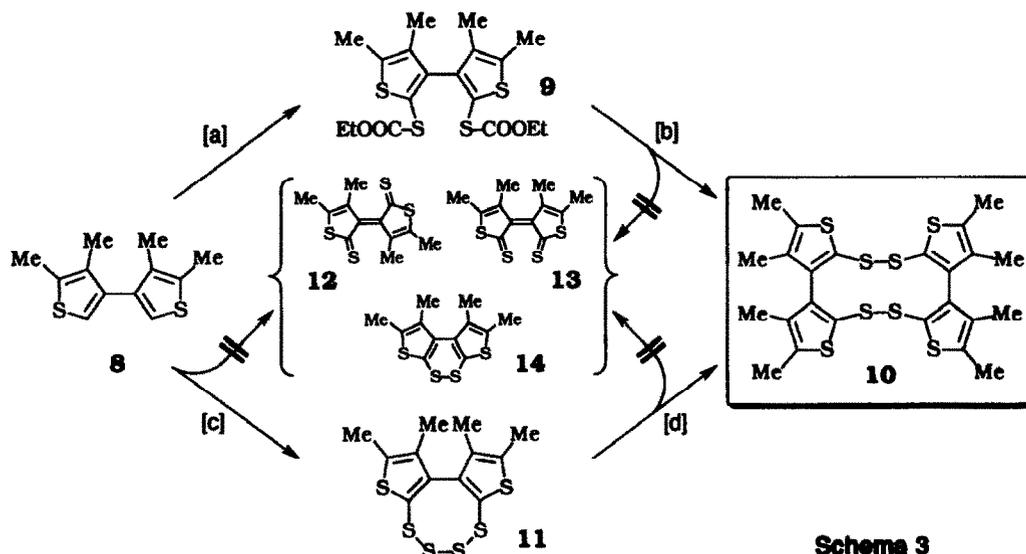


Wie im folgenden dargelegt, spielt die Resonanz-Stabilisierung in der Tat eine erhebliche Rolle; die Oxidation der Bis-enthiole 2a,b (formal "leuko-isoindigoide" Vorstufen) führt je nach heterocyclischem Strukturteil zu prinzipiell unterschiedlichen Produkten (Schema 2)⁵: Aus 3,3'-Bi-thiopyrrolidon 1a⁶ wird über Deprotonierung und anschließende I₂-Einwirkung bei -70°C ausschließlich 3,3'-Bi-thiopyrrolidonylid 3 als Repräsentant des thioxo-isoindigoide Strukturtyps E gebildet⁷ (das Vorliegen der *trans*-Konfiguration folgt aus Raman-spektroskopischen Befunden⁸). Dagegen erhält man nach analoger Verfahrensweise aus 3,3'-Bi-thioxindol 1b⁹ das 12-gliedrig-cyclische Bis-disulfid 4 (Ausbleiben der ¹³C-NMR-spektroskopischen C=S-Indikation)¹⁰. – Im ersten Fall gibt die Thioamid-Konjugation, im zweiten Fall die Hetaren-Resonanz den Ausschlag für das Reaktionsergebnis. – 4 gewinnt man außerdem über S-Funktionalisierung von N,N'-Dimethyl-3,3'-biindol 6 mit Ethoxycarbonylsulfonylchlorid zum 2,2'-Bis(ethoxycarbonylthio)-3,3'-biindol 7, nachfolgende Verseifung zum Bis-enthiole 2b und Oxidation¹¹. Ein dritter Zugang zu 4 via 2b ermöglicht sich durch NaBH₄-Reduktion des (durch C,C-kuppelnde Sulfurierung von Indol mit S₈ in DMF und N-Methylierung gewonnenen) Tetrasulfides 5¹², das auch als Vorstufe für die Herstellung von 6 dienen kann (Entschwefelung mit Raney-Nickel).

Auch in der Thiophen-Reihe wird das Reaktionsergebnis durch die Hetaren-Resonanz diktiert (Schema 3)^{13,14}: Tetramethyl-3,3'-dithienyl 8¹⁵ reagiert mit Ethoxycarbonylsulfonylchlorid glatt zum 2,2'-Di(ethoxycarbonylthio)-Derivat 9; durch dessen Verseifung zum Bis-enthiole (analog 7 → 2b) und Oxidation erhält man das



[a]/[b]: *sec*-BuLi/THF, -70°C; I₂/THF, -30°C; 58% (FeCl₃, 87%) (3); LDA/THF, -78°C, 3 h; I₂/THF, -78°C 4 h; 50%, oder NaH/DMF, 1 h 20°C, O₂; 57% (4). – [c]: S₈/DMF, 3 h 145°C (gemäß Lit.¹²); 49% (5, R' = H); Me₂SO₄/Bu₄N⁺HSO₄⁻; Benzol/NaOH/H₂O, 33°C; 54% (5, R' = CH₃). – [d]/[e]: NaBH₄, EtOH, 20°C 1 h, Rückfl. 6 h, O₂; 24% (4). – [e]: Raney-Ni, EtOH, Rückfl. 6 h; 61% (6). – [f]: CIS-COOEt, CH₂Cl₂, HCOOH, 2 h 0°C, 1 h 20°C; 78% (7). – [g]/[b]: KOH/EtOH, 1 h Rückfl., 20°C O₂; 75% (4).

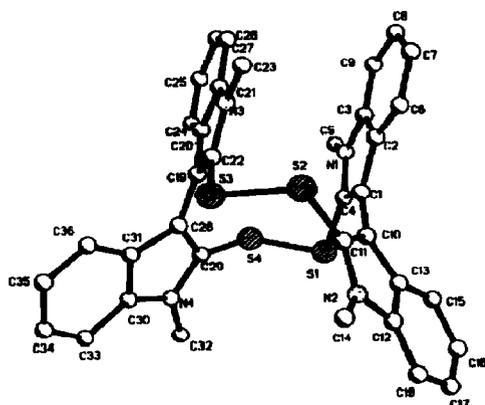
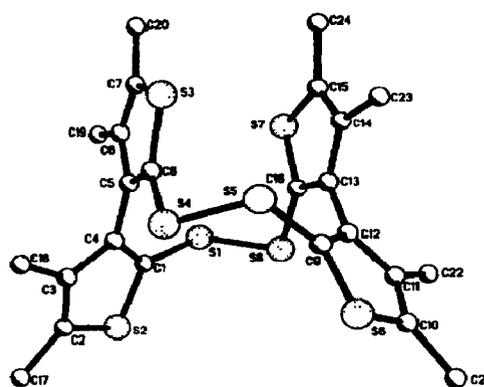


[a]: CIS-COOEt, BF₃Et₂O/CH₂Cl₂, 2 h 20°C; 80% (9). – [b]: KOH/EtOH, 1 h Rückfl., O₂, 20°C; 85% (10). – [c]: *n*-BuLi/Et₂O, -78°C, S₈, NaOH/H₂O, O₂; 51% (11). – [d]: NaBH₄, 2 h 20°C, O₂; 77% (10).

12-gliedrige cyclische Bis-disulfid 10¹⁰. Über 2,2'-Dimetallierung von 8 mit *n*-BuLi und anschließende Umsetzung mit S₈ gelangt man zum cyclischen Tetrasulfid 11 (Ringschluß der elektrophil eingeführten S₈-Kette nach 4 S-Atomen); dessen desulfurierende NaBH₄-Reduktion (zum Bis-enthioat), gefolgt von Lufoxidation liefert abermals das Bis-disulfid 10¹⁶. In keinem Falle konnten die thioxo-isoindigoiden Verbindungen 12 und 13 sowie das valenzisomere 1,2-Dithiin 14 indiziert oder gar isoliert werden.

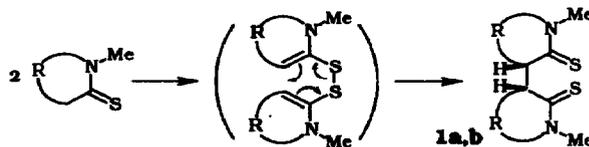
Im Massenspektrum der 12-Ringsysteme 4 und 10 herrscht ein Zerfall unter zweifacher S-S-Bindungsspaltung vor, die Basispeaks entsprechen den Typen E, F und G (bzw. auch 12, 13 und 14). Die gleichen Fragmente haben im massenspektrometrischen Abbau der Verbindungen 5, 7, 9 und 11 den Vorrang, ohne daß Zwischenstufen er-

kennbar sind. Daraus kann auf eine Existenzfähigkeit von E, F oder G in der verdünnten Gasphase geschlossen werden. Die Röntgenstrukturanalyse von **4** (Abb. 1)¹⁷ und **10** (Abb. 2)¹⁸ offenbart ein völlig verdrilltes Bindungssystem: Die Hetaren-Ebenen sind im Mittel um 127° (**4**) bzw. 115° (**10**) gegeneinander tordiert; die C-S-S-C-Diederwinkel betragen ca. 87° (**4**) bzw. 93° (**10**); die S-S-Bindungslängen liegen mit durchschnittlich 2.08 Å (**4**) bzw. 2.06 Å (**10**) im Erwartungsbereich. Bemerkenswert ist, daß sich zwei Hetaren-Einheiten, um etwa 180° verdreht, annähernd sandwich-artig gegenüberstehen.¹⁹

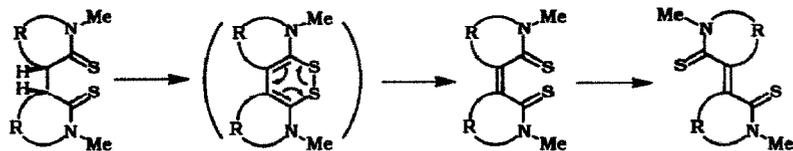
Abb. 1: Molekülstruktur von Bis-disulfid **4**Abb. 2: Molekülstruktur von Bis-disulfid **10**LITERATUR UND ANMERKUNGEN ²⁰

Professor Allan R. Katritzky mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet

- Vgl.: a) W. Schroth, E. Hintzsche, H. Viola, R. Winkler, H. Klose, R. Boese, R. Kempe, J. Sieler, *Chem. Ber.*, im Druck; b) W. Schroth, M. Felicetti, E. Hintzsche, R. Spitzner, J. Sieler, R. Kempe, *Angew. Chem.*, im Druck.
- Zur Synthese und Charakterisierung: a) W. Schroth, H. Langguth, *Z. Chem.* **1965**, *5*, 353-354; b) W. Schroth, F. Billig, G. Reinhold, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 685-686; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 698; c) H. Behringer, E. Meinetsberger, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1729-1750; *ibid.* **1981**, 1928-1959; *ibid.* **1982**, 315-341; d) J. R. Moran, R. Huisgen, I. Kalwisch, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1849-1852; e) K. Hartke, E. Pflöging, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 933-941; f) vgl. auch M. Koreeda, W. Yang, *Synlett* **1993**, im Druck; als Pflanzeninhaltsstoffe: g) F. Bohlmann, K.-M. Kleine, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3081-3086; h) J. T. Mortensen, J. S. Sørensen, N. A. Sørensen, *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 2392-2394; i) G. H. N. Towers, Z. Abramowski, A. J. Finlayson, A. Zucconi, *Planta Med.* **1985**, 225-229; vgl. Übersicht: j) F. Freeman, D. S. H. L. Kim, E. Rodriguez, *Sulfur Rep.* **1989**, *9*, 207-256.
- Vgl. exemplarisch a) Ref.^{2e}; b) R. Hoffmann, K. Hartke, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 919-933.
- G. Glas, R. Gompper, M. Junius, R. Mertz, H.-U. Wagner, H. Nöth, R. Staudigl, *J. Prakt. Chem.* **1990**, *332*, 949-967.
- 3**: Gelbe feine Nadeln; Schmp. 259°C (AcOEt); MS (70 eV): $m/z = 226$ ($[M^+]$, 53), 193 ($[M^+ - SH]$, 88), 160 ($[M^+ - 2 SH]$, 100); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 3.31$ (s, 6 H, N-CH₃), 3.72 (m, 4 H, C5-CH₂, C5'-CH₂), 3.87 (m, 4 H, C4-CH₂, C4'-CH₂) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 28.15$ (C4, C4'), 36.17 (N-CH₃), 54.17 (C5, C5'), 141.54 (C3, C3'), 193.52 (C=S) ppm. - **4**: Orangerote Prismen; Schmp. 232°C (DMF); MS (20 eV): $m/z = 644$ ($[M^+]$, 3), 322 ($[M^+/2]$, 100), 290 ($[M^+/2 - S]$, 36); Massenchromatogramm belegt Einheitlichkeit; ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 3.50$ (s, 12 H, N-CH₃), 7.04-7.27 (m, 16 H, arom. H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 29.71$, 30.26, 31.15 (N-CH₃), 109.38, 109.69, 115.38, 116.87, 119.42, 120.00, 120.30, 121.14, 122.55, 123.12, 124.36, 124.78, 126.56, 130.69, 138.11, 128.14 (16 C, arom. C) ppm. - **7**: Weiße Nadeln; Schmp. 156°C (EtOH); MS (70 eV): $m/z = 468$ ($[M^+]$, 22), 322 ($[M^+ - 2 COOEt]$, 4), 290 ($[M^+ - 2 COOEt - S]$, 100), 275 ($[M^+ - 2 COOEt - S - CH_3]$, 22); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.22$ (t, J = 7.1 Hz, 6 H, -OCH₂CH₃), 3.88 (s, 6 H, N-CH₃), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 4 H, -OCH₂CH₃), 7.01-7.44 (m, 8 H, arom. H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 14.26$ (OCH₂CH₃), 30.58 (N-CH₃), 64.33 (OCH₂CH₃), 109.91, 117.16, 119.88, 121.22, 122.32, 123.61, 127.72, 138.57 (aromat. C), 168.15 (C=O) ppm.
- Herstellung nach Y. Tamaru, T. Harada, Z. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1923-1925: Deprotonierung von N-Methyl-thiopyrrolidon mit *sec*-BuLi in THF und nachfolgende I₂-Oxidation via S-S-Bindungsknüpfung zum Disulfid und dessen spontane Cope-Umlagerung gemäß: → (**1a**: 80%; farblose Blättchen, Schmp. 200°C. - **1b**: Vgl. Angaben in Ref.⁹).



7. Die Frage ist, inwieweit auch hier primär ein cyclisches Disulfid, ein 1,2-Dithiin-System (vgl. Ref.²), durchlaufen wird, das eine elektrocyclische Ringöffnung erfährt gemäß:



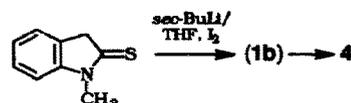
Dem entspräche, daß nach theoretischen Untersuchungen 1,2-Dithiine durch π -Donorsubstituenten in

- 3- und 6-Stellung zugunsten der ringoffenen Valenzisomere (2-Buten-1,4-dithione) destabilisiert werden: Vgl. J. Fabian, P. Birner, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1988**, *53*, 2096-2115. – Vgl. ferner Ref.¹⁴.

8. $\bar{\nu} = 1625$ (C=C) cm^{-1} (Alternativverbot in IR); antisymmetrische C=S-Valenzschwingung $\bar{\nu} = 1311$ cm^{-1} mit schwacher und symmetrische C=S-Valenzschwingung $\bar{\nu} = 1299$ cm^{-1} mit starker Intensität im umgekehrten Intensitätsverhältnis zu IR.

9. Herstellung von **1b** aus N-Methyl-thioxindol in MeOH durch I₂-Oxidation nach T. Hino, K. Tsuneoka, M. Nakagawa, S. Akaboshi, *Chem. Pharm. Bull. (Jpn.)* **1969**, *17*, 550-558 oder durch Behandlung mit KOH/EtOH, 8 h 20°C (75%; hellgelbe Prismen; Schmp. 182°C); Reaktionsverlauf offenkundig analog Ref.⁶ – Als eine andere Möglichkeit steht die direkte CH-Dehydrierung zur Diskussion, vgl. F. G. Bordwell, H. E. Fried, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218-4222.

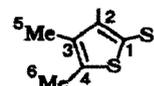
10. a) **4** erhält man auch unmittelbar aus N-Methyl-thioxindol über Deprotonierung mit *sec*-BuLi in THF bei -70°C und Oxidation mit I₂, wobei Zwischenstufe **1b** durchlaufen werden sollte, vgl. Ref.^{6,9}; b) Zur differenzierten Bildung cyclischer Disulfide und dimerer cyclischer Bis-disulfide: J. Houk, G. M. Whitesides, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 91-102; vgl. auch Ref.^{1b}.



11. Elektrophile Einführung der SH-Gruppe gemäß Vorbild bei Aromaten: W. Schroth, M. Haßfeld, W. Schiedewitz, C. Pfothner, *Z. Chem.* **1977**, *17*, 411-413; analoge Thiolierung von enolisierbaren Ketonen: Y. Sanemitsu, S. Kawamura, Y. Tanabe, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1053-1056.

12. Vgl. W. Carpenter, M. S. Grant, H. R. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2739-2742.

13. **9**: Farblose Balken; Schmp. 148°C (EtOH); MS (70 eV): $m/z = 430$ ($[M^+]$, 61), 284 ($[M^+ - 2 \text{COOEt}]$, 35), 252 ($[M^+ - 2 \text{COOEt} - S]$, 100); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.21$ (t, $J = 4.0$ Hz, 6 H, -OCH₂CH₃), 1.82 (s, 6 H, CH₃-Thiophen), 2.41 (s, 6 H, CH₃-Thiophen), 4.20 (q, $J = 4.0$ Hz, 4 H, -OCH₂CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 12.9, 13.9, 14.2$ (CH₃), 64.1 (-CH₂-), 118.3, 134.3, 139.4, 144.8 (C-Thiophenring), 169.0 (C=O) ppm. – **10**: Goldgelbe Blöckchen; Schmp. 202°C (DMF/H₂O); MS (70 eV): $m/z = 568$ ($[M^+]$, 14), 284 ($[M/2^+]$, 100), 269 ($[M/2^+ - \text{CH}_3]$, 9), 251 ($[M/2^+ - \text{SH}]$, 46); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.80$ (s-breit, 12 H, CH₃), 2.33 (s-breit, 12 H, CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CD₂Cl₂; 500 MHz): zwei Signalsätze (A und B; relative Intensität A > B [ca. 10%]), Zuordnung gemäß nebenstehender Bezifferung: $\delta = 134.6, 134.5$ (C1), 130.8, 131.1 (C2), 137.7, 135.6 (C3), 140.6, 142.3 (C4), 14.1, 15.3 (C5), 13.4, 13.9 (C6) ppm. – Festkörper-¹³C-NMR (400 MHz; mehr Signale auf Grund veränderter Strukturndynamik, erschwerte Zuordnung wegen größerer Signalbreite): $\delta = 13.71, 14.80$ (hohe relative Intensität), 16.07 (CH₃, 3 Signale), 127.77, 132.96, 134.08, 134.94, 135.97, 136.81, 137.69, 139.42, 142.67, 143.54, 145.76 (aromat. C, 11 Signale) ppm – **11**: Farblose Blöckchen; Schmp. 232°C (EtOH/H₂O); MS (70 eV): $m/z = 348$ ($[M^+]$, 57), 284 ($[M^+ - 2 S]$, 100), 269 ($[M^+ - 2 S - \text{CH}_3]$, 8), 251 ($[M^+ - 2 S - \text{SH}]$, 50), 224 ($[M^+ - 2 S - 4 \text{CH}_3]$, 16) ppm; ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.83$ (s, 6 H, CH₃), 2.38 (s, 6 H, CH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 13.3, 14.1$ (2 CH₃), 128.3, 134.0, 139.2, 146.8 (4 C-Thiophenring) ppm.



14. Vgl. Verhältnisse in Ref.^{2a}: Tetrathiobernsteinsäurediethylester wird nach Deprotonierung zum roten 3,6-Di(ethylthio)-1,2-dithiin oxidiert [nachfolgend spontane S-Extrusion zu 2,5-Di(ethylthio)thiophen]; unter gleichen Bedingungen liefert Dithiobernstein-O,O-diethylester hingegen Dithiofumarsäure-O,O-diethylester. In analoger Weise wird Dithiobernsteinsäure-dipiperidid (*n*-BuLi; I₂ bzw. FeCl₃) zu Dithiofumarsäure-dipiperidid dehydriert, Schmp. 178°C (W. Schroth, M. Felicetti, noch unveröffentlicht), vgl. auch: R. Hoffmann, K. Hartke, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 919-933 (S. 932; Schmp. 180°C).

15. S. Gronowitz, A. Wiersema, *Acta Chem. Scand.* **1970**, *24*, 2593-2611.

16. Beachtenswert ist, daß 2,2'-Dithienyle unter den gleichen Reaktionsbedingungen für **8** → **9** → **10** bzw. **8** → **11** → **10** in entsprechend thieno-anellierte 1,2-Dithiine überführt werden; vgl. Ref.^{1b}. – Ein gänzlich abweichendes Reaktionsverhalten unter den angeführten Bedingungen bietet auch 3,3'-Bi(benzo[b]thienyl) anstelle von 2,2'-Bi(benzo[b]thienyl); ersteres liefert Thienodi(benzo[b]thiophen) (Schmp. 199°C, schwachgelbe Nadeln; noch unveröffentlicht), letzteres die entsprechend benzo[b]thieno-anellierte 1,2-Dithiine, vgl. Ref.^{1a,b}.

17. Monokline Kristalle; Raumgruppe P2₁/n (Nr. 14) mit $a = 10.213(1)$, $b = 12.647(2)$, $c = 28.849(10)$ Å, $\beta = 96.15(2)^\circ$, $V = 3705.0$ Å³, $Z = 4$, $D_{\text{ber.}} = 1.42$ gcm⁻³; $R = 0.0772$, $R_w = 0.0549$; Anzahl der Reflexe, gemessen: 5313, unabhängig: 3899 ($R_{\text{int}} = 0.0382$), beobachtet ($F > 3\sigma^2$): 2274; Strahlung: MoK α ($\lambda = 0.71069$ Å). – Weitere Einzelheiten können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-380007 angefordert werden.

18. Gelbe Prismen (0.5 x 0.4 x 0.7); Raumgruppe C2/c mit $a = 16.780(2)$, $b = 12.701(2)$, $c = 25.646(4)$ Å, $\beta = 102.42(2)^\circ$, $V = 5337.9(1)$ Å³, $Z = 8$, $D_{\text{ber.}} = 1.3644$ gcm⁻³; $R = 0.0410$, $R_w = 0.0287$; Anzahl der Reflexe, gemessen: 5400, unabhängig: 4939, beobachtet: 2653; Strahlung: MoK α ($\lambda = 0.71069$ Å). – Weitere Einzelheiten: M. Pink, R. Kempe, E. Hintzsche, *Z. Kristallogr.* **1993**, *208*, 151-153.

19. Zur Struktursituation ("butterfly wing"-Dynamik) in Lösung vgl. NMR-Angaben in Ref.^{5,13}; vgl. analoge Bindungssysteme in Ref.^{1b}. Eine Funktion als "molecular clips" liegt nahe, vgl. dazu: R. P. Sijbesma, A. P. M. Kentgens, E. T. G. Lutz, J. H. van der Maas, R. J. M. Nolte, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8999-9005.

20. Die Untersuchungen wurden vom Fonds der Chemischen Industrie finanziell unterstützt.

(Received in Germany 7 December 1993; accepted 24 January 1994)