

FRIEDHELM KORTE und KARL HEINZ LÖHMER

α -Hydroxyalkylen-lacton-Umlagerung, IV¹⁾

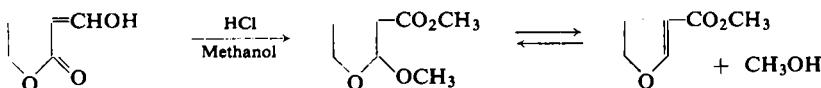
DIE SYNTHESE VON
4.5-DIHYDRO-THIOPHEN-CARBONSÄURE-(3)-ESTERN

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 16. März 1957)

4.5-Dihydro-thiophen-carbonsäuren-(3) werden aus γ -Thiabutyrolacton in drei Stufen gewonnen. Die Unterschiede im Verhalten dieser Säuren gegenüber denen der Dihydrofuranreihe werden mit elektronischen Effekten erklärt.

Vor kurzem wurde gezeigt²⁾, daß aus den α -Hydroxymethylen-Verbindungen von 5- und 6-gliedrigen Lactonen beim Erhitzen in methanolischer Salzsäure 2-Methoxy-tetrahydrofuran- bzw. 2-Methoxy-tetrahydropyran-carbonsäure-(3)-ester entstehen. Diese stehen im Gleichgewicht mit den entsprechenden 4.5-Dihydro-furan- bzw. 5.6-Dihydro-4 H-pyran-carbonsäure-(3)-estern.



Es war von Interesse, diese Reaktion zur Synthese von Dihydrothiophen-carbonsäure-(3)-estern zu benutzen und die Unterschiede zwischen den entsprechenden Dihydrofuran- und Dihydrothiophen-Derivaten zu studieren. Als Ausgangssubstanz steht das γ -Thiabutyrolacton durch Umsetzung von γ -Butyrolacton mit Schwefelkohlenstoff zur Verfügung³⁾. Stellt man es aus Vinylsäure⁴⁾ durch Addition von Thioessigsäure und Verseifung des Acetylproduktes dar, so läßt sich die γ -Mercapto-buttersäure im Gegensatz zur γ -Hydroxy-buttersäure leicht rein darstellen; sie cyclisiert erst oberhalb von 100° zum γ -Thiabutyrolacton.

Die Behandlung mit Äthylformiat in Gegenwart von Natriumäthylat in absol. Äther ergibt beim γ -Thiabutyrolacton nur γ -Mercapto-buttersäureester, während die Reaktion beim γ -Butyrolacton unter Esterkondensation zum α -Hydroxymethylen- γ -butyrolacton führt²⁾. In Gegenwart von Natriumhydrid erhält man dagegen neben γ -Mercapto-buttersäureester (der durch Destillation in Gegenwart von katalytischen Mengen Polyphosphorsäure wieder zum γ -Thiabutyrolacton cyclisiert werden kann) das gewünschte α -Hydroxymethylen- γ -thiabutyrolacton (I). Am besten gelingt die Reaktion bei Anwendung von Diisopropylamin-magnesiumbromid als Kondensationsmittel. I unterliegt in Gegenwart von Wasser leicht der rückläufigen Esterkondensation. In Gegenwart von Diisopropylamin-magnesiumbromid entsteht aus γ -Thiabutyrolacton mit Essigester α -Acetyl- γ -thiabutyrolacton (II), mit Oxalester

1) III. Mitteil.: F. KORTE und H. MACHLEIDT, Chem. Ber. **88**, 1684 [1955].

2) F. KORTE und H. MACHLEIDT, Chem. Ber. **88**, 136, 1676 [1955].

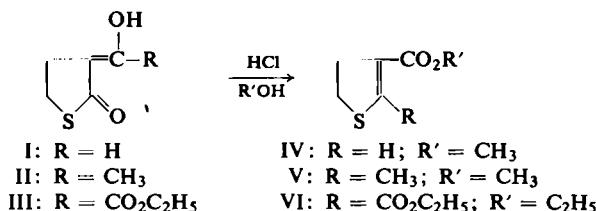
3) Dtsch. Bundes-Pat. 809 557, Badische Anilin- & Soda-Fabrik (1950); C. 1952, 2257.

4) B. HOLMBERG und E. SCHJANBERG, Arch. Kem., Mineralog. Geol., Ser. A **14**, Nr. 7, 22 [1940].

α -Äthoxalyl- γ -thiabutyrolacton (III). Die letztgenannte Kondensation gelingt ebenfalls in absolut. Äther mit Natrium. Aus δ -Thiavalerolacton entsteht dagegen in Gegenwart von Diisopropylamin-magnesiumbromid Oxalsäure-bis-diisopropylamid.

Es ist interessant, daß alle drei Lactone I – III im UV neben einer langwelligen Absorptionsbande bei $300 \text{ m}\mu$ noch eine Bande bei $236 \text{ m}\mu$ aufweisen. Diese kurzwellige Absorption ist ebenfalls beim γ -Thiabutyrolacton nachzuweisen und kennzeichnet die $\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{S}$ -Gruppe, da nach Öffnen des Thialactonringes diese Absorptionsbande verschwindet.

Die Umlagerung von I, II und III mit alkoholischer Salzsäure liefert die ungesättigten Dihydrothiophen-Derivate IV, V und VI.



Im Gegensatz zu den entsprechenden Dihydrofuran-Verbindungen gelingt es nicht, die nach der Verseifung entstehenden Carbonsäuren zu decarboxylieren²⁾. Ebenso ist es nicht möglich, Methanol an die Doppelbindung zu addieren. Diese Stabilität wird verständlich durch die stärkere Beteiligung der freien Elektronenpaare des Schwefels (XI) gegenüber denen des Sauerstoffes (X) am mesomeren System, die sich auch aus der Lage der Absorptionsmaxima ergibt (siehe Übersicht).

	$\lambda_{\text{max}}(\text{m}\mu)$	$\log \epsilon$		$\lambda_{\text{max}}(\text{m}\mu)$	$\log \epsilon$
VII	217	3.80	XI	293	3.97
VIII	221	3.97	XII	285	4.06
IX	223	3.86			
X	257	4.15	XIII	273	3.59

Werden die Elektronenpaare am Schwefel durch Oxydation zum Sulfon blockiert, so erhält man ein Spektrum, das dem der Cyclopenten-carbonsäure VIII vergleichbar

ist; diese Verbindung ähnelt auch hinsichtlich der Addition an die Doppelbindung und der Stabilität der Carboxylgruppe dem Sulfon VII und Sulfoxyd IX, aber nicht der Dihydro-furan-carbonsäure-(3). Da auch das UV-Spektrum des Sulfoxyds IX dem der Cyclopenten-carbonsäure VIII entspricht, folgt, daß das freie Elektronenpaar des Schwefels im Sulfoxyd IX wegen seiner stabilen pyramidalen Struktur nicht in nennenswerterem Maße an der Mesomerie beteiligt sein kann. Eine geringfügige Beteiligung des freien Elektronenpaars ist aus einer Schulter bei 273 m μ zu erkennen, was in Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen steht⁵⁾. Die Intensität dieser Schulter beträgt aber weniger als 1 % der Intensität der Bande bei 223 m μ . Im Gegensatz hierzu beteiligt sich das freie Elektronenpaar des Stickstoffs beim α -Methoxaryl-N-methyl-pyrrolidon (XII)⁶⁾ an der Mesomerie, was aus der Verschiebung der Hauptabsorptionsbande nach längeren Wellen im Vergleich zum α -Äthoxaryl- γ -butyrolacton (XIII) ersichtlich ist.

Dieser Befund läßt sich deuten, da für die Carbonamidgruppe im Gegensatz zur pyramidalen Sulfoxydgruppe Plankonfiguration gesichert ist⁷⁾.

Durch das beschriebene Verfahren zur Umlagerung von α -Hydroxyalkylen- γ -thiabutyrolacton sind 4,5-Dihydro-thiophen-carbonsäuren-(3) bzw. 4,5-Dihydro-thiophen-dicarbonsäure-(2,3) leicht zugänglich.

Herrn Prof. Dr. H. MEERWEIN, Marburg, danken wir sehr für den freundlichen Hinweis auf die Patentschrift, Herrn Dr. H. HENECKA, Farbenfabriken Bayer, Elberfeld, für die Überlassung von Diisopropylamin und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

γ -Thiabutyrolacton⁴⁾: Zu 280 g frisch dest. *Vinylessigsäure* läßt man im Laufe einer Stde. 290 g reinste *Thioessigsäure* zutropfen, so daß die Temperatur 40–45° nicht übersteigt. Nach Stehenlassen über Nacht wird destilliert, Sdp.₃ 138–139°. Ausb. 440 g. 440 g dieser Verbindung gibt man in eine Lösung von 336 g Natriumhydroxyd in 2.8 l Wasser, säuert am nächsten Tag mit 840 g konz. Schwefelsäure in der gleichen Menge Wasser an und trennt die γ -Mercapto-buttersäure ab. Nach Ausschütteln der wäßr. Schicht mit 3 × 700 ccm Äther, anschließendem Trocknen und Destillieren geht die Säure bei Sdp._{2,5} 102° in einer Ausbeute von 270 g über. Die anschließende Destillation bei Normaldruck führt zunächst zur Wasserabspaltung bei 100–120°, während das Thialacton bei 194–198° siedet. Es wird in Äther aufgenommen, getrocknet und destilliert. Sdp.₃ 55–56°. Ausb. 163 g. $\lambda_{\text{max}} = 236$ m μ , $\log \epsilon = 3.57$. Farbloses Öl.

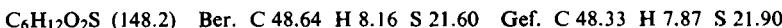
γ -Mercapto-buttersäure-äthylester: 5.7 g Natrium (0.25 At), fein suspendiert in 100 ccm Äther, werden tropfenweise unter Rühren mit 11.5 g Äthanol (0.25 Mol) versetzt. Zu dem gebildeten Na-Äthylat gibt man tropfenweise unter weiterem Rühren 25.5 g γ -Thiabutyrolacton (0.25 Mol), wobei sich das Äthylat löst. Beim Stehenlassen über Nacht fällt ein weißes

⁵⁾ H. P. KOCH, J. chem. Soc. [London] 1950, 2892; H. SCHMID und P. KARRER, Helv. chim. Acta 31, 1017, 1087 [1948].

⁶⁾ F. KORTE und G. RÖMER, unveröffentlicht.

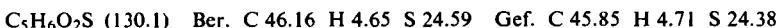
⁷⁾ F. SENTI und D. HARKER, J. Amer. chem. Soc. 62, 2008 [1940]; R. HUISGEN und H. WALZ, Chem. Ber. 89, 2616 [1956].

Salz aus. Nach Abfiltrieren und Waschen mit absolut. Äther wird es in 100 ccm absolut. Äther suspendiert und mit der äquivalenten Menge absolut. Äther/HCl angesäuert. Bei der anschließenden Destillation gehen 12 g farbloses Öl beim Sdp._{0.08} 31–32° über.



Der in der Literatur⁸⁾ angegebene Sdp._{1.3} von 165° ließ sich nicht bestätigen.

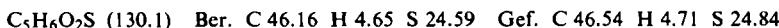
α -Hydroxymethylen- γ -thiabutyrolacton (I): Zu einer aus 12.6 g Mg-Spänen (0.52 At) und 56.7 g Äthylbromid (0.52 Mol) in 180 ccm absolut. Äther hergestellten Grignard-Lösung läßt man unter Rühren 52 g (0.52 Mol) Diisopropylamin in 100 ccm absolut. Äther bei 35° eintropfen. Dabei fällt grauweiß das Diisopropylamin-magnesiumbromid aus. Hierzu gibt man tropfenweise das Ester-Gemisch, bestehend aus 51 g γ -Thiabutyrolacton (0.5 Mol) und 59 g Äthylformiat (0.8 Mol) in 150 ccm absolut. Äther. Nach Rühren über Nacht säuert man den gesamten Kolbeninhalt mit 300 ccm konz. Salzsäure unter Zugabe von Eis und Wasser an. Die äther. Schicht wird abgetrennt und die wäßr. Phase noch 2 mal mit je 300 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherauszüge liefert die Destillation i. Hochvak. ein Produkt vom Sdp._{0.3} 73–80°, das größtenteils in der Vorlage erstarrt. Nach Umkristallisieren aus Äther Schmp. 72–74°. Ausb. 11 g (17% d. Th.). FeCl₃-Reaktion: blau. $\lambda_{\max} = 236 \text{ m}\mu, \log \epsilon = 3.54; \lambda_{\max} = 313 \text{ m}\mu, \log \epsilon = 3.19$.



3-Carbomethoxy-4,5-dihydro-thiophen (IV): 11 g α -Hydroxymethylen- γ -thiabutyrolacton werden in 150 ccm absolut. CH₃OH/HCl (4%) gelöst und unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des größten Teils des Methanols und der Säure bei 14 Torr und 40° Badtemperatur nimmt man den Rückstand in 150 ccm Äther auf, wäscht 3 mal mit je 20 ccm NaHCO₃-Lösung, trocknet über Na₂SO₄ und destilliert. Sdp._{0.5} 43–46°, farbloses Öl, Ausb. 10 g (84% d. Th.). FeCl₃-Reaktion: negativ. $\lambda_{\max} = 297 \text{ m}\mu, \log \epsilon = 4.1$.



4,5-Dihydro-thiophen-carbonsäure-(3): 7.5 g *Methylester IV* werden mit einer Lösung von 3.8 g Kaliumhydroxyd (1.3 Mol.) in 30 ccm Wasser geschüttelt. Nach vollständigem Lösen des Öles säuert man bei Eiskühlung mit Salzsäure an, wäscht die ausgefallene Carbonsäure mit Eiswasser und trocknet i. Vak. über P₂O₅. Umkristallisation aus Benzol. Weiße Kristalle vom Schmp. 159–160° im zugeschmolzenen Rohr. Bei etwa 120° sublimierbar. Ausb. 5.5 g (91% d. Th.). $\lambda_{\max} = 296 \text{ m}\mu, \log \epsilon = 4.06$.



α -Äthoxaryl- γ -thiabutyrolacton (III): 11 g Natrium (0.5 At), fein suspendiert in 200 ccm absolut. Äther, werden nach Zugabe von 3–5 ccm absolut. Äthanol 2 Stdn. gerührt. Hierzu läßt man eine Lösung von 51 g γ -Thiabutyrolacton (0.5 Mol) und 73 g *Oxalsäure-diäthylester* (0.5 Mol) in 100 ccm absolut. Äther unter Rühren im Laufe 1 Stde. zutropfen, wobei sich ein zitronengelbes Na-Salz bildet. Nach Stehenlassen über Nacht bei –5° wird das Salz abgesaugt und mit 500 ccm Wasser, Eis und 250 ccm 2 n HCl zersetzt. Man überschichtet mit 500 ccm Äther und schüttelt die wäßr. Phase noch mit Äther aus. Nach dem Waschen des äther. Auszuges mit NaHCO₃-Lösung und anschließendem Trocknen destilliert beim Sdp._{0.05} 111–113° ein gelbes Öl über. Ausb. 49 g (48% d. Th.). FeCl₃-Reaktion: rotbraun. $\lambda_{\max} = 235 \text{ m}\mu, \log \epsilon = 3.55; \lambda_{\max} = 316 \text{ m}\mu, \log \epsilon = 3.54$.



⁸⁾ W. REPPE und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. 596, 195 [1955].

2,3-Dicarbäthoxy-4,5-dihydro-thiophen (VI): 20 g **III** werden nach Lösen in 200 ccm absol. C₂H₅OH/HCl (4 %) 36 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des größten Teiles des Äthanols und des Chlorwasserstoffs bei 12 Torr und 40–50° Badtemperatur löst man den Rückstand in 150 ccm Äther, wäscht 3 mal mit je 30 ccm NaHCO₃-Lösung, trocknet und destilliert. Sdp._{0.05} 96–98°. Gelbes Öl. Ausb. 19 g (86 % d. Th.). FeCl₃-Reaktion: negativ. $\lambda_{\max} = 303 \text{ m}\mu$, log ε = 3.93.

C₁₀H₁₄O₄S (230.2) Ber. C 52.17 H 6.13 S 13.90 Gef. C 52.12 H 6.20 S 13.74

4,5-Dihydro-thiophen-dicarbonsäure-(2,3): 4.6 g **VI** werden in 25 ccm 1 n NaOH/CH₃OH (absol.) gelöst, verseift und zum Ausfällen des Na-Salzes 50 ccm absol. Äther hinzugegeben. Nach Abfiltrieren zersetzt man das Salz in der Kälte mit der äquivalenten Menge Äther/HCl, trennt vom ausgefallenen Natriumchlorid und wäscht dieses mit Methanol. Die vereinigten Auszüge hinterlassen beim Eindampfen gelbe Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Methanol/Benzol-Petroläther bei 199° (Zers.) schmelzen. Ausb. 2.7 g (73 % d. Th.). $\lambda_{\max} = 330 \text{ m}\mu$, log ε = 3.67.

C₆H₆O₄S (174.1) Ber. C 41.39 H 3.60 S 18.38 Gef. C 41.29 H 3.47 S 18.61

α-Acetyl-γ-thiabutyrolacton (II): Zu dem nach I zunächst hergestellten Diisopropylamin-magnesiumbromid läßt man 51 g γ-Thiabutyrolacton (0.5 Mol) und 70 g *Essigsäure-äthylester* (0.8 Mol) in 150 ccm absol. Äther zutropfen. Nach Rühren über Nacht bei ca. 35° erfolgt die weitere Aufarbeitung analog I. Sdp._{0.05} 60–61°. Farbloses Öl, Ausb. 20 g (28 % d. Th.). FeCl₃-Reaktion: blau. $\lambda_{\max} = 240 \text{ m}\mu$, log ε = 3.58; $\lambda_{\max} = 293 \text{ m}\mu$, log ε = 3.41.

C₆H₈O₂S (144.1) Ber. C 50.00 H 5.60 S 22.20 Gef. C 49.62 H 5.83 S 21.87

2-Methyl-3-carbomethoxy-4,5-dihydro-thiophen (V): 18 g **II** werden in 150 ccm absol. CH₃OH/HCl (4 %) 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des größten Teiles des Methanols und des Chlorwasserstoffs bei 12 Torr und 40–50° Badtemperatur nimmt man den Rückstand in 100 ccm Äther auf, wäscht 2 mal mit je 20 ccm NaHCO₃-Lösung, trocknet über Na₂SO₄ und destilliert. Sdp._{0.5} 52–54°, farbloses Öl, Ausb. 14 g (73 % d. Th.). FeCl₃-Reaktion: negativ. $\lambda_{\max} = 294 \text{ m}\mu$, log ε = 4.09.

C₇H₁₀O₂S (158.2) Ber. C 53.16 H 6.37 Gef. C 52.81 H 6.57

2-Methyl-4,5-dihydro-thiophen-carbonsäure-(3) (XI): 15 g **V** werden mit einer Lösung von 10 g Kaliumhydroxyd in 150 ccm Wasser 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach vollständigem Lösen des Öles läßt man erkalten, säuert bei Eiskühlung mit Salzsäure an und saugt die ausgefallene Carbonsäure ab. Nach Waschen mit Eiswasser und Trocknen i. Vak. über P₂O₅ weiße sublimierbare Nadelchen; Schmp. 138° im zugeschmolzenen Rohr. Ausb. 13 g (95 % d. Th.). $\lambda_{\max} = 293 \text{ m}\mu$, log ε = 3.97.

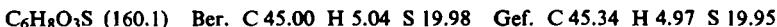
C₆H₈O₂S (144.1) Ber. C 50.00 H 5.60 Gef. C 49.94 H 5.49

2-Methyl-3-carboxy-4,5-dihydro-thiophen-sulfon (VII): 5 g **XI**, 50 ccm Eisessig und 30 ccm Perhydrol werden bei 200° Badtemperatur unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach 60 Min. Sieden setzt man weitere 20 ccm Perhydrol zu, erwärmt noch 3 Stdn. und läßt über Nacht stehen. Bei 80° Badtemperatur wird bei 12 Torr der Eisessig und unverbrauchtes Wasserstoffperoxyd abdestilliert. Der Rückstand kristallisiert. Nach Trocknen über KOH i. Vak. und Umkristallisieren aus Aceton Schmp. 151°. Ausb. 5.5 g (90 % d. Th.). $\lambda_{\max} = 217 \text{ m}\mu$, log ε = 3.80.

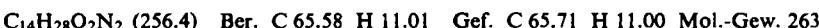
C₆H₈O₄S (176.1) Ber. C 40.91 H 4.58 S 18.17 Gef. C 40.57 H 4.71 S 17.98

2-Methyl-3-carboxy-4,5-dihydro-thiophen-sulfoxid (IX): Zu einer Lösung von 4 g **XI** in 250 ccm Äther, auf –25° abgekühlt, werden bei ca. –20° 58.5 ccm ebenfalls gekühlte 0.96 n

Phthalmonopersäure (1 Mol.) in 100 ccm Äther gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Einen Teil der sich bei der Reaktion bildenden Phthalsäure filtriert man ab und dampft die äther. Lösung i. Vak. zur Trockne ein. In der Aufschlammung des gepulverten Rückstandes in 250 ccm Chloroform löst sich das Sulfoxid, während der Rest der Phthalsäure ungelöst zurückbleibt. Nach Entfernen des Chloroforms hinterbleibt ein weißes Kristallpulver, das man aus Äther-Aceton umkristallisiert. Schmp. 165°, Ausb. 4.2 g (etwa 95 % d. Th.). $\lambda_{\text{max}} = 223 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3.86$; 'Schulter bei 273 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon = 2.97$.



Oxalsäure-bis-diisopropylamid: Zu dem nach I zunächst hergestellten Diisopropylamin-magnesiumbromid läßt man 58 g δ -Thiavalerolacton (0.5 Mol) und 117 g *Oxalsäure-diäthylester* (0.8 Mol) in 150 ccm absol. Äther zutropfen. Nach Rühren über Nacht bei ca. 35° erfolgt die weitere Aufarbeitung analog I. Bei der Destillation geht beim Sdp._{0.4} 96–100° eine Substanz über, die größtenteils in der Vorlage erstarrt. Nach Umkristallisieren aus Aceton Schmp. 105°. FeCl₃-Reaktion negativ. Ausb. 35 g (54 % d. Th., bezogen auf Mg).



Alle UV-Spektren sind in Methanol aufgenommen.

— — —

I. TĂNĂSESCU, I. DÉNES und GH. RUSU

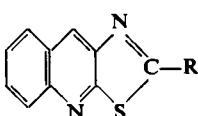
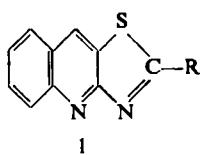
Thiazolochinoline, II¹⁾

IM THIAZOLKERN SUBSTITUIERTE THIAZOLO[5.4-b]CHINOLINE

Aus dem Chemischen Institut der Akademie der Rumänischen Volksrepublik, Cluj
(Eingegangen am 11. März 1957)

Die Synthese des 2-Mercapto-3-amino-chinolins wird beschrieben. Von dieser Verbindung ausgehend, wird eine Reihe von Thiazolo[5.4-b]chinolinderivaten dargestellt.

In der I. Mitteilung¹⁾, die die Auffindung neuer physiologisch wirksamer Verbindungen zum Ziele hatte, wurde über die Synthese sowie über das chemische Verhalten einer Reihe von Thiazolo[4.5-b]chinolinderivaten (I) berichtet. Im folgenden werden unsere Untersuchungen auf das Thiazolo[5.4-b]chinolin (II) ausgedehnt.



- II: R = H
- VI: R = NH₂
- VIII: R = CH₃
- X: R = SH
- XI: R = OH
- XII: R = SO₃H

¹⁾ I. Mitteil.: I. TĂNĂSESCU und I. DÉNES, Chem. Ber. 90, 495 [1957].