

Über die Einwirkung von Thiolen und Sulfinsäuren auf Chinolacetate, 3. Mitt.

Von

G. Kunesch und F. Wessely*

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 12. Juli 1965)

Die Addition von Thiolcarbonsäuren an o-Chinolacetate unter gleichzeitiger Aromatisierung bietet eine Möglichkeit zur Darstellung schwefelhaltiger Heterocyklen (XIII, XIV, XV).

The addition of thiolcarboxylic acids to quinolacetates with simultaneous aromatization offers a path to the synthesis of sulfur-containing heterocycles (XIII, XIV, XV).

In früheren Arbeiten^{1,2} haben wir die Einwirkung von Thiolen auf o-Chinolacetate untersucht. Die Versuche nahmen nicht den von uns sonst beobachteten Verlauf. Die o-Chinolacetate addierten eine Verbindung $H^{\delta+}S^{\delta-}$ vorwiegend in den 1,4-Stellungen, dieser Additionsreaktion folgt oder verläuft gleichzeitig mit ihr eine Abspaltung von Essigsäure unter Aromatisierung. Es bildete sich ein in der m-Stellung durch S substituiertes Phenol.

Mit J. Kotlan¹ fanden wir bei der Reaktion von II mit Thiophenol, daß Addition an C-4, mit Benzolsulfinsäure an C-5 und Aromatisierung eintritt. I ergab mit Thiophenol nur in geringem Maße eine Verbindung, in der das Reagens an C-6 gebunden war: die Hauptmenge von I wurde zum 2,4-Dimethylphenol reduziert.

Eine spätere Arbeit mit J. Swoboda und G. Schmidt², in der die Addition aliphatischer Thiole und Sulfinsäuren an verschiedene Chinolacetate untersucht wurde, ergab mit leichten Modifikationen ähnliche Resultate. Die Gründe, warum bei unbesetzter Stellung 4 des Chinolacetates sich Thiole vorwiegend an dieses C-Atom addieren, bzw. bei besetzter Stellung 4 die 1,4-Addition nicht erzwungen werden kann, sondern vielmehr Reduktion des Chinolacetates eintritt, sind uns noch nicht klar geworden.

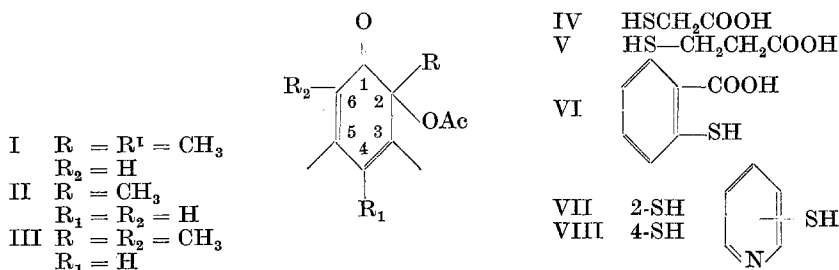
* Frau Prof. Dr. Dr. h. c. Erika Cremer zum Geburtstag gewidmet.

¹ J. Kotlan und F. Wessely, Mh. Chem. **88**, 118 (1957).

² F. Wessely, J. Swoboda und G. Schmidt, Mh. Chem. **91**, 57 (1960).

In der vorliegenden Arbeit wollten wir versuchen, über die Addition von Thiolcarbonsäuren einen Zugang in die Reihe schwefelhaltiger Heterocyclen zu finden. Dies war aber nur möglich, wenn die angewandten Thiolcarbonsäuren IV, V und VI mit dem S-Atom entweder an C-6 (1,3-Addition) oder C-5 (1,4-Addition) des Chinolacetates I gebunden werden. Bei dem Chinolacetat II kann ein Ringschluß zu einem Heterocyclen aus einer durch 1,3-, 1,4-, 1,5- oder 1,6-Addition der Thiolcarbonsäure entstandenen Verbindung eintreten.

Die Addition der Thiolcarbonsäuren IV und V an I führte in 69- bzw. 32proz. Ausbeute zu Verbindungen der für IX bzw. X berechneten Zusammensetzung. Beide Stoffe ließen sich mit Polyphosphorsäure cyclisieren und es war zu entscheiden, ob den erhaltenen Produkten die Konstitutionen XIII und XIV zukämen.



Für die Verbindung X ist die Konstitution bewiesen; die isomere Verbindung Xa ist in der Literatur mit dem Schmp. 78–80° C beschrieben. Die Verbindung X schmilzt bei 112–113° C. Auf Grund dieses Befundes, der die Konstitution XIV für das aus V und I erhaltene Produkt beweist, kann man auch für Verbindung XIII (Schmp. 81–81,5° C) die angegebene Konstitution für richtig ansehen.

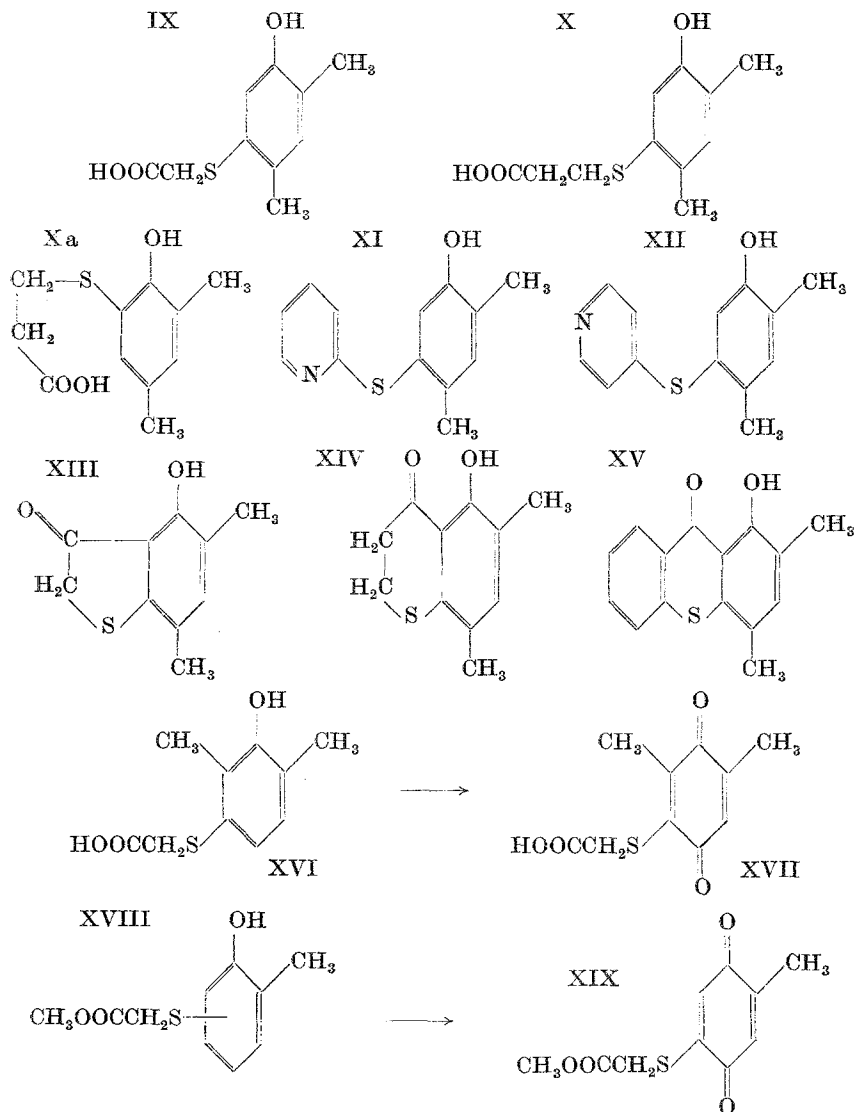
Die Konstitution von XVI wird durch die Überführung in ein Chinon XVII mit Kaliumnitrosodisulfonat bewiesen³.

Daß in dem durch Einwirkung von Mercaptoessigsäure auf II entstandenen Reaktionsprodukt XVIII, das sich (vgl. exper. Teil) als nicht trennbares Gemisch erwies, die Verbindung S-(3-Hydroxy-4-methylphenyl)-mercaptoessigsäure enthalten ist, wurde auf folgendem Weg festgestellt. Da die Überführung in das Chinon XIX nicht als beweisend für die Konstitution anzusehen ist, wurde das NMR-Spektrum ausgewertet. Es spricht für die Richtigkeit der Konstitution des Chinons XIX. Das Signal der Methylgruppe bei $\delta = 2,15$ ppm ist zu einem Dublett aufgespalten, das des Olefinprotons bei $\delta = 6,65$ ppm zu einem Quartett; das ist zu erwarten für eine zu einem Olefinproton *cis*-ständige Methylgruppe (Kopplungskonstante ca. 2 Hz). Von den verbleibenden

³ H. J. Teuber und W. Rau, Chem. Ber. **86**, 1042 (1953).

2 Möglichkeiten kann die Stellung 6 deshalb ausgeschlossen werden, weil in diesem Falle die beiden Olefinprotonen auch untereinander koppeln sollten (vgl.⁴).

Als Vorversuche zu werten sind die Umsetzungen von 2- (VII) bzw. 4-Mercaptopyridin (VIII) mit I. Wir schreiben den erhaltenen Verbindungen die Konstitution XI bzw. XII zu.



⁴ N. S. Bhacca und D. H. Williams, *Applic. of NMR-Spectroscopy in Org. Chem.*, Holden-Day Inc. 1964, S. 121.

Experimenteller Teil

S-(2,4-Dimethyl-5-hydroxyphenyl)-mercaptoessigsäure (IX)

5,4 g 2,4-Dimethyl-o-benzochinolacetat werden in ca. 20 ml absol. Tetrahydrofuran (THF) gelöst und mit 3 ml Triäthylamin versetzt. Dazu tropft man unter Rühren und Kühlung (0—5° C) eine Lösung von 5,5 g Mercaptoessigsäure in 20 ml absol. THF. Nachdem die Zugabe beendet ist, kocht man die Lösung ca. ½ Stde. und entfernt die flüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer. Der äther. Lösung des Rückstandes, eines hellgelben Öls, wird mit NaHCO₃-Lösung das gewünschte Reaktionsprodukt entzogen; die äther. Phase ergibt bei der üblichen Aufarbeitung 0,65 g (18% d. Th.) 2,4-Dimethylphenol. Die NaHCO₃-Lösung wird mit 1*n*-HCl angesäuert, mit Äther extrahiert, dieser mit Wasser gewaschen und auf dem Wasserbad entfernt. Der anfangs ölige Rückstand kristallisiert nach Anreiben. Die anhaftenden Verunreinigungen (vor allem Mercaptoessigsäure) entfernt man durch mehrfaches Umkristallisieren aus Wasser und Benzol. Ausb.: 4,5 g (69% d. Th.), weiße Nadeln vom Schmp. 104—106° C.

C₁₀H₁₂O₃S. Ber. S 15,08. Gef. S 15,15.

3,4-Dihydroxy-5,7-dimethylthionaphten (XIII)

1 g IX wird in einem 100 ml-Erlenmeyer mit 25—30 g Polyphosphorsäure unter Eiskühlung gut vermengt. Dann erwärmt man die sich stark verfärbende Mischung 5—10 Min. auf dem Wasserbad, fügt zum erkalteten Gemisch ca. 50 ml Wasser hinzu und extrahiert mit Äther. Die äther. Lösung wird mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über NaCl getrocknet und im Vak. eingengt. Ausb.: 0,3 g (33% d. Th.) XIII, Schmp. 71—81° C.

Reinigung: durch Säulenchromatographie an Al₂O₃ (neutral), Aktivitätsstufe I nach Brockmann. Man trägt eine gesätt. Lösung des rohen Produktes in Äther auf eine Säule aus 10 g Al₂O₃ auf und eluiert mit Äther. Der das Rohprodukt begleitende Farbstoff wird von der Säule zurückgehalten. Ausb.: 0,15 g (27% d. Th.), weiße Nadeln vom Schmp. 81—81,5° C.

C₁₀H₁₀O₂S. Ber. C 61,85, H 5,91, S 16,48.

Gef. C 61,60, H 5,18, S 16,54.

S-(2,4-Dimethyl-5-hydroxyphenyl)-β-mercaptopropionsäure (X)

5,4 g 2,4-Dimethyl-o-benzochinolacetat in 20 ml absol. Äther werden mit 5 ml Triäthylamin versetzt. Unter Rühren und Kühlung (0—5° C) tropft man dazu eine Lösung von 5 g β-Mercaptopropionsäure in 25 ml absol. Äther. Nach beendeter Zugabe läßt man über Nacht bei Zimmertemp. stehen. Die sauren Anteile extrahiert man dann mit NaHCO₃-Lösung (in der Ätherphase können dünnschichtchromatographisch geringe Mengen an 2,4-Dimethylphenol nachgewiesen werden), säuert hierauf die wäßr. Phase mit 1*n*-HCl an, extrahiert mit Äther und destilliert den Äther auf dem Wasserbad ab. Da ein Dünnschichtchromatogramm das Vorhandensein von *Dithiodihydroacrylsäure* anzeigte, wurde der ölige Rückstand mit 10 ml konz. HCl und 5 g Zinkstaub versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann extrahiert man nochmals mit Äther, wäscht mit wenig Wasser, trocknet die Ätherphase über NaCl und destilliert nach Entfernung des Äthers im Kugelrohr. Der Vorlauf (70—100° C/0,01 Torr) ist β-Mercaptopropionsäure, die Hauptfraktion (100—130° C/0,01 Torr) kristallisierte spontan und wurde je einmal aus Wasser und Benzol umkristallisiert. Ausb.: 2,2 g (32% d. Th.)

S-(2,4-Dimethyl-5-hydroxyphenyl)- β -mercaptopropionsäure, farblose Nadeln vom Schmp. 112—113° C.

C₁₁H₁₄O₃S. Ber. C 58,40, H 6,24, S 14,14.

Gef. C 58,15, H 6,56, S 14,08.

5-Hydroxy-6,8-dimethylthiochromanon-(4) (XIV)

1,5 g X werden mit ca. 50 g Polyphosphorsäure 12 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Danach läßt man erkalten und versetzt mit ca. 100 ml Wasser, extrahiert mit Äther, wäscht die Ätherphase mit wenig Wasser und NaHCO₃-Lösung und verdampft danach den Äther. Die zurückbleibenden gelben Kristalle (1,1 g = 80% d. Th.) zeigen den Schmp. 113—115° C (aus Äthanol). Wird die Verbindung aus Äther/Petroläther bei tiefer Temp. umkristallisiert, erhält man eine bei 119—121° C schmelzende Modifikation, die nach dem Wiedererstarren bei 113—115° C schmilzt.

C₁₁H₁₂O₂S. Ber. C 63,45, H 5,18, S 15,37.

Gef. C 63,50, H 5,63, S 15,34.

1-Hydroxy-2,4-dimethylthioxanthon (XV)

4 g 2-Mercaptobenzoesäuremethylester werden zu einer Lösung von 4 g 2,4-Dimethyl-o-benzochinolacetat und 4 ml Triäthylamin in 70 ml absol. Äther hinzugefügt und 24 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht. Dann überführt man die Lösung in einen Scheidetrichter und wäscht sie mit 1*n*-HCl und Wasser. Hierauf extrahiert man rasch mit kalter sauerstofffreier 1*n*-NaOH. (Aus der Ätherphase gewinnt man nach der üblichen Aufarbeitung 69% der eingesetzten Menge an 2,4-Dimethyl-o-benzochinolacetat zurück.) Die alkal. Lösung wird ½ Stde. auf dem Wasserbad erwärmt, nach dem Erkalten mit 1*n*-HCl vorsichtig angesäuert und abermals mit Äther extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über NaCl entfernt man den Äther auf dem Wasserbad. Die zurückbleibende Masse (0,8 g) wird jetzt mit Polyphosphorsäure ½ Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten gibt man 100 ml Wasser hinzu, extrahiert mit Äther, wäscht die organische Phase mit NaHCO₃-Lösung und Wasser, trocknet sie über NaCl und entfernt den Äther auf dem Wasserbad. Der Rückstand kristallisiert in gelben Nadeln. Ausb.: 0,15 g (8% d. Th., bez. auf umgesetztes Benzochinolacetat) vom Schmp. 170—172° C (nach Umkristallisieren aus Äthanol und Sublimation bei 150° C/0,005 Torr).

C₁₅H₁₂O₂S. Ber. C 70,30, H 4,72, S 12,49.

Gef. C 70,00, H 4,44, S 12,39.

S-(2,4-Dimethyl-5-hydroxyphenyl)-2-mercaptopyridin (XI)

2 g 2-Mercaptopyridin und 5 g 2,4-Dimethyl-o-benzochinolacetat wurden in 30 ml THF gelöst und über Nacht auf dem Wasserbad gekocht. Zur Aufarbeitung wurde das THF im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Äther und wenig verd. HCl versetzt. Beim Schütteln im Scheidetrichter bildeten sich nach ca. 10 Min. schwach gelb gefärbte Kristalle, die sich an der Phasengrenze sammelten. Nach Filtration und Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser erhielt man 1,25 g S-(2,4-Dimethyl-5-hydroxyphenyl)-2-mercaptopyridin (33% d. Th.), weiße Täfelchen vom Schmp. 162—163° C.

C₁₃H₁₃ONS. Ber. N 6,06, S 13,84. Gef. N 5,77, S 13,52.

S-(2,4-Dimethyl-5-hydroxyphenyl)-4-mercaptopyridin (XII)

Ansatz: 0,9 g 4-Mercaptopyridin, 0,2 g Na, 2 g 2,4-Dimethyl-o-benzochinolacetat.

Die Reaktanten werden in der angegebenen Reihenfolge zu 100 ml absol. Äthanol gegeben und bei Zimmertemp. 48 Stdn. stehen gelassen. Sodann wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 200 ml 2*n*-HCl versetzt und mit Äther extrahiert. Die wäßr. Phase engt man im Vak. ein, wobei sich ein schwachgelber Niederschlag bildet, der nach Filtrieren, Waschen und Trocknen bei 190° C/0,001 Torr sublimiert wird. Ausb.: 0,65 g des Hydrochlorids der Verbindung XII (35% d. Th.), weiße Nadeln vom Schmp. 215—270° C (Zers.).

$C_{13}H_{14}ONSCl$. Ber. Cl 13,05. Gef. Cl 12,94.

Zur Umwandlung des Hydrochlorids in die freie Base kocht man 100 mg des Hydrochlorids mit wenig Wasser 15 Min. lang. Beim Erkalten scheiden sich 70 mg *S*-(2,4-Dimethyl-5-hydroxyphenyl)-4-mercaptopyridin (XII) ab (80% d. Th.). Feine weiße Nadeln vom Schmp. 160—161° C. (Durch Erstarrenlassen der Schmelze dieser Verbindung bei ungefähr 100° C kristallisiert eine Modifikation vom Schmp. 120—121° C.)

$C_{13}H_{13}ONS$. Ber. N 6,06. Gef. N 6,31.

Massenspektrum: Molekülspitze 231 (ber. 231,24).

Da die Anlagerungsverbindungen von 2-Mercaptopyridin und 4-Mercaptopyridin an 2,4-Dimethyl-o-benzochinolacetat praktisch denselben Schmelzpunkt haben, und der Mischschmelzpunkt keine signifikante Depression zeigte (weniger als 5° C), wurde ein IR-Spektrum in CH_2Cl_2 aufgenommen. Im Fingerprint-Gebiet unterscheiden sich die beiden Verbindungen eindeutig.

S-(2,4-Dimethyl-3-hydroxyphenyl)-mercaptoessigsäure (XVI)

Ansatz: 9 g 2,6-Dimethyl-o-benzochinolacetat, 8 g Mercaptoessigsäure, 5 ml Triäthylamin.

Die Reaktion wurde analog zur Darstellung von IX durchgeführt. Die Aufarbeitung ergab nach je einmaligem Umkristallisieren aus Wasser und Benzol 3,2 g (30% d. Th.) *S*-(2,4-Dimethyl-3-hydroxyphenyl)-mercaptoessigsäure, farblose Täfelchen vom Schmp. 132—133° C.

$C_{10}H_{12}O_3S$. Ber. S 15,08. Gef. S 15,41.

3-(Carboxymethylmercapto)-2,6-dimethyl-1,4-benzochinon (XVII)

0,6 g XVI (in 1 ml Methanol gelöst) werden zu einer Lösung von 3 g Kaliumnitrosodisulfonat $[(SO_3K)_2NO]$ in 150 ml Wasser gegeben und bei Zimmertemp. 2 Stdn. stehen gelassen. Dann wird gründlich mit Äther extrahiert. Man wäscht die äther. Lösung mit wenig Wasser, trocknet sie über NaCl und verdampft den Äther im Vak. Die zurückbleibenden orangefarbenen Kristalle kann man aus CCl_4 umkristallisieren. Ausb.: 0,64 g (98% d. Th.), Schmp. 85—87° C.

$C_{10}H_{10}O_4S$. Ber. S 14,14. Gef. S 14,31.

2-Methyl-5-(carbomethoxymethylmercapto)-1,4-benzochinon (XIX)

Ansatz: 3,32 g 2-Methyl-o-benzochinolacetat, 3 g Mercaptoessigsäure, 3 ml Triäthylamin.

Die Reaktion wurde analog zur Darstellung von IX durchgeführt. Die Aufarbeitung auf Carbonsäuren ergab 2,75 g eines farblosen Öls, das nach dem Dünnschichtchromatogramm aus folgenden Komponenten bestand: Mercaptoessigsäure, Dithiodiglykolsäure, sowie 2 Substanzen mit sehr geringem Unterschied in den R_F -Werten, die beide beim Besprühen mit diazot. Benzidin eine für Phenole charakteristische Farbreaktion gaben. Da Versuche mit der präparativen Dünnschichtchromatographie scheiterten, wurde das Gemisch der Carbonsäuren mit Methanol/HCl verestert und im Kugelrohr destilliert (120—150° C/0,001 Torr). Ausb. 2,5 g (85% d. Th.) farbloses, teilweise kristallisierendes Öl (XVIII).

1 g davon wurde analog zur Darstellung des oben beschriebenen Chinons mit Kaliumnitrosodisulfonat oxydiert. Ausb.: 0,32 g (30% d. Th.) reines kristallines Chinon, orangerote Blättchen vom Schmp. 127—129° C (aus Methanol, XIX).

$C_{10}H_{10}O_4S$. Ber. S 14,14. Gef. S 13,84.