

Eine Ringschlußreaktion zu Derivaten der β -{Benzo[*b*]thienyl(3)}-propionsäure

Von

F. Sauter* und P. Stütz

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien**

(Eingegangen am 15. Dezember 1967)

Acylierung von *p*-Methylthioanisol mit Bernsteinsäureanhydrid ergab γ -(2-Methylthio-5-methyl-phenyl)- γ -oxo-buttersäure, welche mit Chloressigsäure zu β -{2-Carboxy-5-methylbenzo[*b*]thienyl-(3)}-propionsäure ringgeschlossen wurde.

Partielle Decarboxylierung lieferte β -{5-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)}-propionsäure.

Acylation of *p*-methylthioanisole by succinic acid anhydride gave γ -(2-methylthio-5-methyl-phenyl)- γ -oxo-butyric acid, which reacted with chloroacetic acid to give β -(2-carboxy-5-methyl-benzo[*b*]thienyl-(3))-propionic acid.

Partial decarboxylation yielded β -(5-methyl-benzo[*b*]thienyl-(3))-propionic acid.

Im Zuge unserer synthetischen Arbeiten über Benzo[*b*]thiophen-Derivate¹ wurden häufig verschieden substituierte Benzo[*b*]thienyl-(3)-essigsäuren als Zwischenprodukte benötigt. Ihre Darstellung erfolgte im allgemeinen durch Ringschlußreaktionen entsprechend substituierter γ -Phenylthio-acetessigester und anschließende Hydrolyse^{1, 2}. Die Ausbeuten dieser Ringschlußreaktionen waren sehr stark von Art und Stellung der jeweiligen Substituenten am Phenylrest des Ausgangsmaterials abhängig; einige der nur scheinbar sehr ähnlich gebauten Substitutionsprodukte konnten auf diesem Weg überhaupt nicht erhalten werden.

* Herrn Prof. L. Schmid mit besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Adresse: A-1060 Wien, Getreidemarkt 9.

¹ Letzte Veröffentlichung über Benzo[*b*]thiophen-Derivate aus unserem Arbeitskreis: F. Sauter und F. Ecker, Mh. Chem. **99**, 610 (1968).

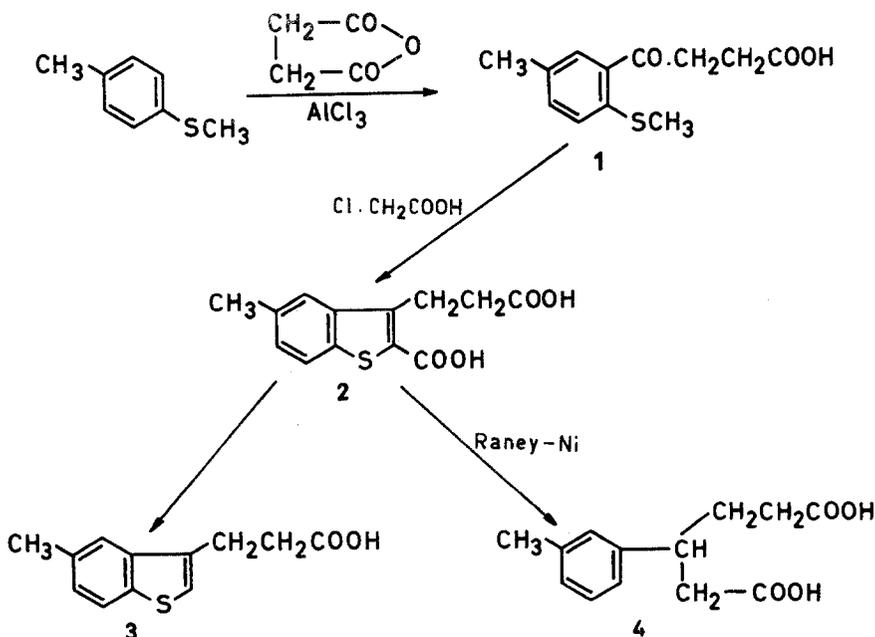
² F. Sauter und P. Stütz, Mh. Chem. **98**, 1962 (1967).

Eine Kettenverlängerung zu den entsprechenden β -{Benzo[*b*]thienyl-(3)}-propionsäuren konnte zwar in vielen Fällen durch „Homosäuresynthese“ nach *Arndt—Eistert* erreicht werden, doch blieb der Wunsch nach einem direkteren Weg zu den genannten Propionsäurederivaten stets offen.

Zur Darstellung der in diesem Zusammenhang besonders angestrebten β -{5-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)}-propionsäure erweiterten wir die von *Krollpfeiffer* und Mitarbeitern³ beschriebene Synthese von 3-Methyl- bzw. 3-Phenyl-benzo[*b*]thiophenen auf unser Problem. Dazu wurde *p*-Methyl-thioanisol mittels Bernsteinsäureanhydrid nach *Friedel—Crafts* acyliert. Die dabei erhaltene γ -(2-Methylthio-5-methyl-phenyl)- γ -oxobuttersäure (1) gab durch Umsetzen mit Chloressigsäure (über das entsprechende instabile Sulfoniumsalz als Zwischenprodukt) den erwünschten Ringschluß zur β -{2-Carboxy-5-methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)}-propionsäure (2). Aus dieser konnte durch Decarboxylierung in Chinolin unter Cu-Katalyse bei 190° die β -{5-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)}-propionsäure in guter Ausbeute erhalten werden.

Die angegebenen Reaktionsschritte sowie eine Entschwefelung sind im folgenden Reaktionsschema 1 dargestellt:

Reaktionsschema 1



³ *F. Krollpfeiffer, K. L. Schneider und A. Wifner, Ann. Chem. 566, 139 (1950).*

Zur Sicherung der Struktur von **3** wurden folgende Reaktionen ausgeführt:

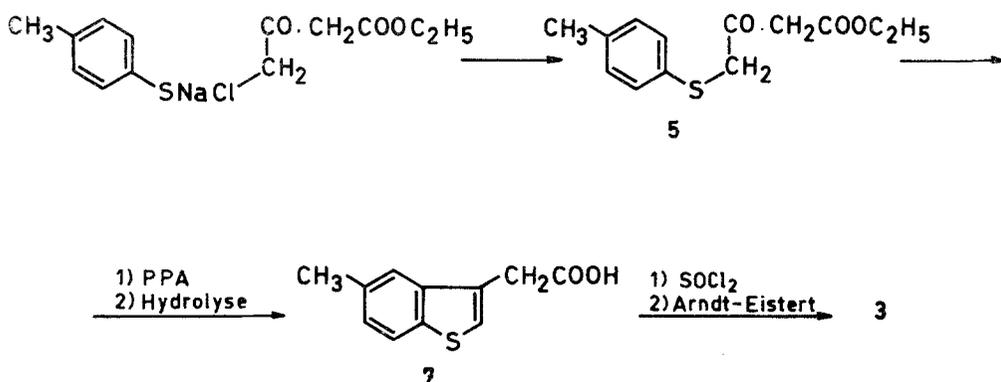
1. Entschwefelung von **2** mittels Raney-Nickel lieferte eine Säure (**4**), deren Analysenwerte mit denen der zu erwartenden β -(*m*-Tolyl)-adipinsäure übereinstimmten.

2. **3** wurde auch noch auf folgendem anderen Weg gewonnen: Umsetzen von *p*-Thiokresolat mit γ -Chloracetessigester lieferte γ -(*p*-Tolylthio)-acetessigsäureäthylester (**5**), der mittels Polyphosphorsäure zu 5-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)-essigsäureäthylester (**6**) cyclisiert wurde. Alkalische Hydrolyse von **6** gab die freie Carbonsäure (**7**), deren Säurechlorid (**8**) über eine *Arndt-Eistert*-Reaktion ebenfalls in die β -{5-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)}-propionsäure (**3**) verwandelt wurde.

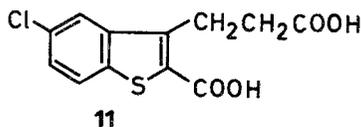
Die nach beiden Wegen erhaltenen Propionsäurederivate **3** erwiesen sich als identisch.

Dieser zweite zu **3** führende Syntheseweg ist im Reaktionsschema 2 dargestellt:

Reaktionsschema 2



Die Anwendung dieser Reaktion zur Herstellung anders substituierter β -{Benzo[*b*]thienyl-(3)}-propionsäuren wurde versucht, doch traten bei einigen Substituenten Schwierigkeiten bei der Acylierungsreaktion mit Bernsteinsäureanhydrid auf: sowohl 3,4-Dimethoxy-thioanisol wie auch das bisher nicht beschriebene 2,3,4-Trimethoxy-thioanisol (**9**) gaben unter teilweiser Entmethylierung Verharzungsprodukte; 4-Acetylamino-thioanisol und 4-Nitro-thioanisol reagierten erwartungsgemäß auch nicht unter verschärften Reaktionsbedingungen.



Dagegen konnte aus 4-Chlor-thioanisol in bescheidener Ausbeute γ -(2-Methylthio-5-chlor-phenyl)- γ -oxo-buttersäure (**10**) erhalten werden,

welche mittels Chloressigsäure zu β -{2-Carboxy-5-chlor-benzo[*b*]thienyl-(3)}-propionsäure (11) ringgeschlossen wurde.

Experimenteller Teil

γ -(2-Methylthio-5-methyl-phenyl)- γ -oxo-buttersäure (1)

30,0 g p-Thiokresol-methyläther und 27,0 g Bernsteinsäureanhydrid in 100 ml Tetrachloräthan und 25 ml Nitrobenzol wurden unter Eiskühlung portionenweise mit 72,0 g AlCl_3 versetzt. Nach einwöchigem Stehenlassen bei Raumtemp. * wurde die tiefrote Lösung mit Eiswasser zersetzt und mit Benzol und Äther verdünnt.

Ausschütteln der organischen Phase mit verd. NaOH und Ansäuern des alkalischen Extraktes lieferte 42,0 g Rohprodukt (Schmp. 124—127°). Nach Digerieren mit heißem CCl_4 und Sublimation bei 130° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr gelbliche Kristalle, Schmp. 137—139°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 60,48, H 5,92. Gef. C 60,49, H 5,74.

β -{2-Carboxy-5-methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)}-propionsäure (2)

1,0 g 1 und 6,0 g Chloressigsäure wurden 18 Stdn. am Wasserbad erhitzt und nach dem Erkalten mit Äthanol und Aceton (1 : 1) verdünnt. Dabei kristallisierten 0,8 g 2 in derben Kristallen, Schmp. 280—282°. Zur Analyse wurde bei 180° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr sublimiert.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$. Ber. C 59,08, H 4,58. Gef. C 58,80, H 4,45.

β -{5-Methyl-benzo[*b*]thienyl-(3)}-propionsäure (3)

0,7 g 2 wurden mit 0,5 g Cu-Pulver in 5 ml Chinolin unter magnet. Rühren auf 185—195° erhitzt. Nach Beendigung der CO_2 -Abspaltung wurde noch 15 Min. auf 190° erhitzt, nach dem Erkalten mit Benzol verdünnt und filtriert. Anschließend wurde das Chinolin mit 4*n*-HCl entfernt und 4 nach alkalischer Extraktion durch Ansäuern erhalten: 0,55 g farblose Kristalle, nach Umkrist. aus Äthanol durchlose Nadeln, Schmp. 185—186°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 65,43, H 5,49. Gef. C 65,50, H 5,67.

β -(*m*-Tolyl)-adipinsäure (4)

3,5 g 2 wurden mit etwa 30 g Raney-Nickel (Urushibara) in 250 ml 80proz. Äthanol 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten filtriert, der Rückstand mit verd. NaOH gewaschen und der Großteil des Äthanols abdestilliert. Ansäuern mit konz. HCl ergab 2,4 g eines gelbl. Öls, das im Eisschrank kristallisierte. Nach Umkrist. aus einem Gemisch von Benzol, Äthanol und Petroläther Kristalle, Schmp. 138—140°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Ber. C 66,09, H 6,83. Gef. C 65,89, H 6,89.

γ -(*p*-Tolylthio)-acetessigsäureäthylester (5)

Eine p-Thiokresolat-Lösung (0,9 g Na, 40 ml absol. Methanol und 4,85 g p-Thiokresol) wurde tropfenweise mit einer Lösung von 6,5 g γ -Chloracetessig-

* Kürzere Reaktionszeiten oder erhöhte Temperatur verminderten die Ausbeute bzw. lieferten ein unreines Produkt.

ester in 10 ml absol. Methanol versetzt und das Reaktionsgemisch anschließend eine Stde. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Äthers verblieb das Rohprodukt als gelbes Öl. Bei $130\text{--}140^\circ$ (Luftbadtemp.) und $5 \cdot 10^{-3}$ Torr destillierten 8,7 g 5 als farbloses Öl.

5-Methyl-benzo[b]thienyl-(3)-essigsäureäthylester (6)

Eine Lösung von 8,7 g 5 in 30 ml Xylol wurde mit Polyphosphorsäure [erhalten aus 40 ml H_3PO_4 (Dichte 1,7) und 80 g P_2O_5] 2 Stdn. unter zeitweiligem Umschütteln auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen, mit Äther extrahiert und der Extrakt durch Ausschütteln mit verd. KOH vom Ausgangsmaterial befreit. Nach Waschen bis zur neutralen Reaktion wurde über Na_2SO_4 getrocknet und im Vak. eingedampft. Aus dem öligen Rohprodukt destillierten im Kugelrohr bei 120 bis 130° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr 3,1 g 6 als gelbliches, fluoreszierendes Öl.

5-Methyl-benzo[b]thienyl-(3)-essigsäure (7)

3,1 g 6 wurden in einer Mischung von 50 ml 2*n*-KOH und 50 ml Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch stark eingeeengt, mit Wasser verdünnt und die organischen Verunreinigungen durch Schütteln mit Äther entfernt. Durch Ansäuern mit konz. HCl wurden 1,75 g eines kristallin erstarrenden Öles erhalten. Nach Umkrist. aus wäbr. Äthanol farblose Kristalle, Schmp. (im geschl. Röhrchen) $155\text{--}157^\circ$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$. Ber. C 64,05, H 4,89. Gef. C 64,22, H 4,91.

5-Methyl-benzo[b]thienyl-(3)-essigsäurechlorid (8)

1,25 g 7 wurden 30 Min. in 5 ml SOCl_2 unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen unter vermind. Druck wurde der Rückstand im Kugelrohr destilliert: bei $120\text{--}130^\circ$ (Luftbadtemp.) und 0,5 Torr destillierten 0,5 g 8 als gelbes Öl, das zu Kristallen (Schmp. $41\text{--}45^\circ$) erstarrte.

β -{5-Methyl-benzo[b]thienyl-(3)}-propionsäure (3) durch Arndt-Eistert-Reaktion aus 8

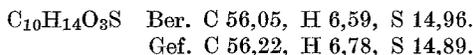
0,5 g 8 wurden in 50 ml absol. Äther aufgenommen und die Lösung unter Eiskühlung portionenweise in einem Überschuß von äther. CH_2N_2 -Lösung eingetragen. Es wurde über Nacht bei Raumtemp. reagieren gelassen, dann der Äther bei möglichst tiefer Temp. (immer unter 30° Außentemp.) unter vermind. Druck abdestilliert: 1,1 g heller, öliges Rückstand, der eine quantitativ nicht näher untersuchte Menge an {5-Methyl-benzo[b]thienyl-(3)-methyl}-diazomethylketon enthielt.

Eine Lösung dieses Rückstands in 20 ml Dioxan wurde bei $50\text{--}60^\circ$ unter Rühren zu einer Suspension von 0,2 g frisch gefälltem Ag_2O in 20 ml Wasser (enthaltend 0,3 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und 0,5 g Na_2CO_3) zugetropft. Nach Beendigung der N_2 -Entwicklung wurde unter Steigerung der Temp. auf 90° noch 1 Stde. gerührt, erkalten gelassen und filtriert. Das Filtrat wurde ausgeäthert und die wäbr. Phase mit konz. HCl angesäuert: 0,35 g bräunl. Rohprodukt. Nach Umkrist. aus wäbr. Äthanol (unter Verwendung von Aktivkohle) farblose Kristalle von 3, Schmp. $183\text{--}185^\circ$.

Der Mischschmp. mit dem durch Decarboxylierung von 2 erhaltenen 3 zeigte keine Depression.

3,4,5-Trimethoxy-thioanisol (9)

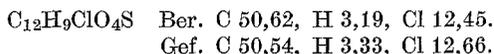
5,0 g 3,4,5-Trimethoxy-thiophenol wurden in 20 ml absol. Äther gelöst, unter Eiskühlung mit einem Überschuß an äther. CH_2N_2 -Lösung portionenweise vereinigt und das Reaktionsgemisch 12 Stdn. bei Raumtemp. stehen gelassen. Nach Abdestillieren des Äthers unter vermind. Druck verblieb **9** in prakt. quantitat. Ausb. als gelbliches Öl, das langsam durchkristallisierte; Schmp. 62—63° (nach Umkrist. aus n-Hexan).

 *γ -(2-Methylthio-5-chlor-phenyl)- γ -oxo-buttersäure (10)*

25,0 g Bernsteinsäure-anhydrid und 66,0 g AlCl_3 in 100 ml Tetrachloräthan und 25 ml Nitrobenzol wurden unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 28,5 g p-Chlor-thioanisol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter zeitweiligem Rühren 10 Tage bei Raumtemp. stehengelassen, dann mit Wasser zersetzt und mit Äther extrahiert. Ausschütteln des Ätherextraktes mit verd. NaOH und Ansäuern der alkal. Lösung lieferte 3,4 g bräunl. Rohprodukt. Umkrist. aus CCl_4 und Sublimation bei 130° (Luftbadtemp.) und 10^{-3} Torr gab gelbe Kristalle, Schmp. 147—149°.

 *β -(2-Carboxy-5-chlor-benzo[b]thienyl-(3))-propionsäure (11)*

Eine Probemenge von **10** wurde mit der 10fach molaren Menge Chlor-essigsäure vereinigt und das Reaktionsgemisch 20 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Umkrist. aus wäßr. Äthanol gelbliche Nadeln, Zersp. 270—274°.



Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Alle Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden nach Kofler bestimmt.

Dem Institutsvorstand, Herrn o. Prof. Dr. O. Hromatka, danken wir für die Überlassung des Arbeitsgebietes.