

ÜBER DIE REAKTIONSPRODUKTE DER BENZYLTHIOESSIGSÄURE MIT BENZALDEHYD UND SALICYLALDEHYD

E. LARSSON

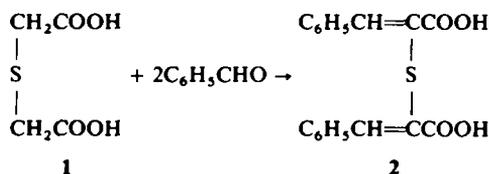
Chemisches Institut der Universität Lund, Schweden

(Received in Germany 16 September 1970; received in the UK for publication 22 September 1970)

Zusammenfassung— α -Benzylthiozimtsäure (Schmp. 115–123°) wurde nach verschiedenen Verfahren aus Benzylthioessigsäure und Benzaldehyd oder aus α -Mercaptozimtsäure und Benzylchlorid hergestellt. Es wurde gezeigt, dass das grosse Schmelzpunktsintervall auf Polymorphie beruht. Durch Kristallisieren aus heissem Benzol wurde die Säure vom Schmp. 123 erhalten. α -Benzylthiozimtsäure wurde zu α -Benzylthiohydrozimtsäure (Schmp 65°) reduziert. 3-Benzylthiocoumarin (Schmp. 168°) wurde aus Benzylthioessigsäure und Salicylaldehyd dargestellt.

Abstract— α -Benzylthiocinnamic acid (m.p. 115–123°) was prepared in several ways from benzylthioacetic acid and benzaldehyde or from α -mercaptocinnamic acid and benzylchloride. It was shown that the large m.p. interval depended on polymorphy. By recrystallisation from hot benzene the acid with m.p. 123° was obtained. α -Benzylthiocinnamic acid was reduced to α -benzylthiohydrocinnamic acid (m.p. 65°). 3-Benzylthiocoumarin (m.p. 168°) was prepared from benzylthioacetic acid and salicylaldehyde.

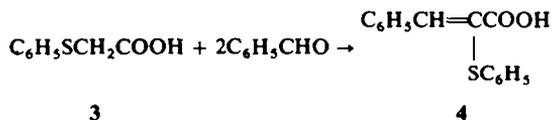
LOVÉN¹ hat im Jahre 1885 mit der Perkinschen Zimtsäuresynthese² als Vorbild aus Thiodiglykolsäure **1** und Benzaldehyd in Gegenwart von Natriumacetat und Essigsäureanhydrid die Dibenzalthiodiglykolsäure **2** dargestellt und untersucht:



Hinsberg³ hat in einer Modifikation der Claisenschen Zimtsäuresynthese⁴ dieselbe Säure **2** aus Thiodiglykolsäurediäthylester, Benzaldehyd und Natrium-methylat erhalten. In ein paar späteren Arbeiten^{5, 6} hat Hinsberg gezeigt, wie die Reaktionsfähigkeit der Methylenprotonen des Thiodiglykolsäurediäthylesters und anderer ähnlicher Verbindungen vor allem gegen Aldehyd- und Ketonverbindungen oder andere Ester zur Darstellung neuer Verbindungen ausnützen kann. Er hat dabei neue Wege gefunden, um aus rein aliphatischem Material cyclische, besonders heterocyclische Verbindungen darzustellen. Stobbe, Ljunggren und Freyberg⁷ haben nach einer modifizierten Hinsbergschen Synthese Dibenzalthiodiglykolsäure **2** und daraus ihr Anhydrid dargestellt. Erwähnenswert sind ihre Diskussionen der UV-Spektren.

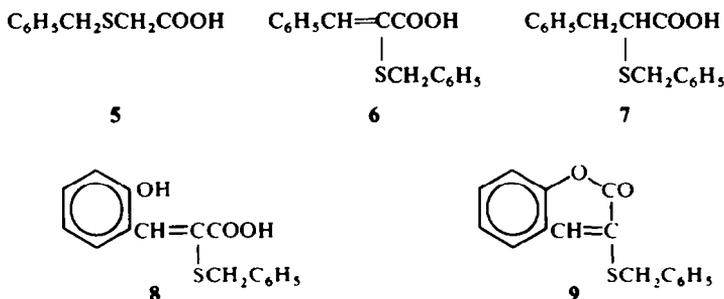
Baliah und Varadachari^{8, 9} zeigen, dass Phenylthioessigsäure **3** mit Benzaldehyd

und einigen kernsubstituierten Benzaldehyden in Gegenwart von Ammoniumacetat (0.1 Mol Acetate pro Mol Säure), in einigen Fällen ausserdem etwas Piperidin, α -Phenylthiozimtsäure **4** oder ihre Kernsubstitutionsderivate ergeben kann:



Vier aromatische Aldehyde reagierten in dieser Weise, während eine etwa gleich gross Anzahl nicht reagierten. *p*-Tolylthioessigsäure und *p*-Tolylthioacetamid ergaben die entsprechenden ungesättigten Verbindungen. Bei diesen Synthesen hat man offenbar die an Synthesen von Perkin und Knoevenagel gemachten Erfahrungen¹⁰ verwendet.

Die Reaktivität der α -Methylenprotonen der verwendeten Schwefelverbindungen wird auf die Einwirkung der negativierenden Schwefelatome zurückgeführt. Diese können jedoch nicht allein wirksam sein, denn nach meinen eigenen Erfahrungen reagieren Methylthio- und Äthylthioessigsäure schlecht oder gar nicht mit aromatischen Aldehyden. Im Folgenden wird erwiesen, wie man aus Benzylthioessigsäure **5** und Benzaldehyd oder Salicylaldehyd α -Benzylthiozimtsäure **6** bzw. 3-Benzylthiocumarin **9** herstellen kann. Die letzte Verbindung ist der Anhydrid der α -(*o*-Hydroxybenzylthio)zimtsäure **8**.



Bei allen oben erwähnten Synthesen liegt die Möglichkeit vor, dass die gebildeten Zimtsäuren in geometrisch isomeren (*cis-trans*) Formen vorkommen können. Bei den Synthesen mit Thiodiglykolsäure und ihrem Diäthylester, Phenylthioessigsäure, *p*-Tolylthioessigsäure und *p*-Tolylthioacetamid scheint nur eine einzige Form gebildet zu werden. Bei meinen ersten Versuchen schien es, als ob dieses nicht für die im Folgenden beschriebenen Synthesen der α -Benzylthiozimtsäure gültig wäre. Diese Säure wurde nach drei verschiedenen Verfahren aus Benzylthioessigsäure oder ihrem Äthylester dargestellt. Die gereinigten Säurepräparate schmolzen in dem Kofler-Mikroskop bei langsamem Erhitzen in einem Temperaturintervall von 115–123°, das oberhalb derjenigen Temperatur 109° liegt, die Andreasch¹¹ für eine aus α -Mercaptozimtsäure und Benzylchlorid in alkalischer Lösung dargestellte α -Benzylthiozimtsäure angibt. Eine Wiederholung der Synthese nach Andreasch ergab jedoch eine Säure, die sich beim Schmelzen wie die übrigen Säurepräparate verhielt. Ein solches Präparat beginnt beim langsamen Erhitzen in dem Kofler-Mikroskop bei etwa 115° zu schmelzen. Beim weiteren Erhitzen wird die Schmelze

zuerst vergrößert, beginnt dann zu kristallisieren und erstarrt schliesslich vollständig, um dann bei 122–123° wieder scharf und reproduzierbar zu schmelzen. Die in dem experimentellen Teil angegebenen Schmelzpunkte gelten für dieses letzten Schmelzen. Man kann diese hohen Schmelzpunkte sofort erhalten, wenn man ein Säurepräparat aus Benzol oberhalb etwa 50° kristallisieren lässt. Es wurde auch gefunden, dass alle Säurepräparate unabhängig von ihren Schmelzpunkten und ihrer Vorgeschichte identische NMR-Spektren hatten, die nicht auf Gemische von *cis-trans*-Formen deuteten. Aus diesen Tatsachen wird gefolgert, dass wir mit polymorphen Umwandlungen zu tun haben. Die nach verschiedenen Verfahren dargestellten Präparate von α -Benzylthiozimtsäure muss stereochemisch einheitlich sein. Eine weitere Stütze für diese Auffassung hat man darin, dass man aus den Säurepräparaten nur einen einzigen *p*-Bromphenacylester und ein einziges S-Benzylisothiuroniumsalz, beide mit scharfen Schmelzpunkten, erhält. Aus beiden können die Säuren wiedergewonnen werden.

Die α -Benzylthiozimtsäure kann mit Natriumamalgam, Jodwasserstoffsäure ($J_2 + P$ in Essigsäure) oder Natriumborhydrid¹² zu der entsprechenden α -Benzylthiohydrozimtsäure⁷ reduziert werden.

Die beiden Verbindungen 6 und 9 wurden bei den Synthesen in mässigen Ausbeuten erhalten. Eine Verbesserung derselben durch Veränderungen der Versuchsbedingungen ist ohne nennenswerten Erfolg versucht worden. Gleichzeitig mit 6 und 9 werden Nebenprodukte gebildet, die nicht näher untersucht worden sind. Es kann jedoch erwähnt werden, dass das Ausgangsmaterial 5 und die gebildete Säure durch Abspaltung von Kohlendioxid unter den verwendeten Versuchsbedingungen geringe Mengen von Methylbenzylsulfid bzw. Benzylstyrylsulfid ergeben haben. Bei der Synthese von 9 wird ein Teil des Salicylaldehyds dimerisiert.

EXPERIMENTELLER TEIL

α -Benzylthiozimtsäure (6). (a) 18.2 g (0.1 Mol) Benzylthioessigsäure und 10.2 g (0.05 Mol) Natriumbenzylthioacetat (sorgfältig getrocknet) wurden mit 31.8 g (0.3 Mol) Benzaldehyd und 61.2 g (0.6 Mol) Ac_2O vermischt. Das Gemisch wurde 12 Stunden im Sieden gehalten. Danach wurde es mit Wasser versetzt und erwärmt, um das Ac_2O zu hydrolysieren. Nach der Neutralisation mit Na_2CO_3 wurden neutrale Produkte mit Et_2O extrahiert. Die wässrige schwach alkalische Lösung ergab nach Verdunsten des gelösten Äthers beim Zusatz von Salzsäure im Überschuss 20.5 g α -Benzylthiozimtsäure 6 vom Äquiv-Gew 271.6 (ber 270.4). Umkristallisieren aus Benzol ergab 19.5 g reine Säure vom Schmp. 123°. (Ber für $C_{16}H_{14}O_2S$. Äquiv-Gew 270.4; C, 71.1; H, 5.2; S, 11.8; Gef Äquiv-Gew 270.5; C, 71.2; H, 5.2; S, 11.8%).

(b) 9.1 g (0.05 Mol) Benzylthioessigsäure, 5.3 g (0.05 Mol) Benzaldehyd und 1 ml Piperidin wurden mit 100 ml Toluol unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluss gekocht. Hierbei wurde während 24 Stunden 1.0 (ber 0.9) g Wasser abgeschieden. Das Reaktionsgemisch wurde danach mit Na_2CO_3 -Lösung geschüttelt, um die gebildete Säure 6 auszulösen. Die Na_2CO_3 -Lösung ergab beim Zusatz von HCl 8.5 (ber 13.5) g Rohprodukt vom Äquiv-Gew 270.9 (ber 270.4), das bei Umkristallisieren aus $EtOAc +$ Petroläther reine α -Benzylthiozimtsäure 6 vom Äquiv-Gew 270.3 und Schmp. 122–123° ergab.

(c) Eine Lösung von 1.2 g (0.05 g-Atom) Na in 50 ml abs EtOH wurde auf einmal mit 10.5 g (0.05 Mol) Benzylthioessigsäureäthylester und 5.3 g (0.05 Mol) Benzaldehyd versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während 12 Stunden unter Rühren bei Zimmertemperatur aufbewahrt, wonach 20 ml 2N NaOH zugesetzt wurden. Die nach 12 Stunden klare Lösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Et_2O extrahiert. Die so erhaltene alkalische Wasserlösung ergab beim Zusatz von HCl im Überschuss 6.5 (ber 13.5) g Rohsäure, die beim Kristallisieren aus Benzol 6.1 g reine α -Benzylthiozimtsäure vom Äquiv-Gew 270.3 (ber 270.4) und Schmp. 123° ergab.

(d) 9.0 g (0.05 Mol) α -Mercaptozimtsäure in 75 ml 2N Natronlauge wurden mit 6.3 g (0.05 Mol) Benzylchlorid bis zum Lösen des Benzylchlorids geschüttelt, wonach mit Et_2O extrahiert wurde. Aus der Wasserlösung wurde mit HCl im Überschuss ein Öl ausgefällt, das nach einiger Zeit kristallisierte. Umkristallisieren aus Benzol ergab 10.2 (ber 13.5) g α -Benzylthiozimtsäure vom Äquiv-Gew 270.3 (ber 270.4) und Schmp. 122–123°.

(e) α -Benzylthiozimtsäurepräparate verschiedener Ursprung haben identische NMR-Spektren in $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$. Wenn man von den Linien der Phenyl- und Carboxylgruppen absieht, findet man darin Linien für die CH- und CH_2 -Protonen mit den chemischen Verschiebungen

$$\tau(\text{CH}) = 2.08 \text{ ppm}, \quad \tau(\text{CH}_2) = 5.86 \text{ ppm}.$$

p-Bromphenacyl-ester der α -Benzylthiozimtsäure. 5.4 g (0.02 Mol) α -Benzylthiozimtsäure wurden mit 1N NaOH neutralisiert. Die Lösung wurde mit 5.6 g (0.02 Mol) *p*-Bromphenacylbromid und 200 ml EtOH versetzt und wurde während 1 Stunde in gelindem Sieden gehalten. Beim Erkalten und langsamen Zusatz von etwas Wasser kristallisierten 8.9 (ber 9.3) g Substanz vom Schmp. 125–126° aus. Die Umkristallisation aus Benzol ergab 8.6 g *p*-Bromphenacyl-ester der α -Benzylthiozimtsäure vom Schmp. 126°. (Ber für $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{BrO}_3\text{S}$ (467.4). Ber: Br, 17.1; S, 6.9; Gef Br, 17.1; S, 6.9%).

Der Ester konnte nicht durch fraktioniertes Kristallisieren aus Benzol in Fraktionen mit verschiedenen Schmelzpunkten zerlegt werden. Aus dem Ester wurde nach alkalischer Hydrolyse die Säure vom Schmp. 116–120° (aus EtOAc) oder 123° (aus heissem Benzol) erhalten.

S-Benzylisothiuroniumsalz der α -Benzylthiozimtsäure. 2.7 g (0.01 Mol) α -Benzylthiozimtsäure wurden mit 0.5N Natronlauge neutralisiert. Die Lösung wurde dann mit 4.0 g (0.02 Mol) *S*-Benzylisothiuroniumchlorid in 40 ml heissem Wasser versetzt. Aus der Lösung wurden nacheinander drei Kristallfraktionen von 2.1 + 1.9 + 0.1 = 4.1 g (ber 4.4 g) erhalten, die alle den Schmp. 153–154° hatten. Jede Fraktion wurde für sich umkristallisiert. Man erhielt da drei Fraktionen, jede vom Schmp. 154–155°. (Für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (436.6). Ber: S, 14.7. Gef S, 14.7%). Aus dem Salz wurde die Säure vom Schmp. 123° (aus heissem Benzol) wiedergewonnen.

α -Benzylthiohydrozimtsäure (7). (a) 1.0 g I_2 , 2.0 g rotes P, 50 ml AcOH und 2.7 g (0.01 Mol) α -Benzylthiozimtsäure wurden unter Rückfluss 2 Stunden in gelindem Sieden gehalten. Danach wurde das heisse Reaktionsgemisch filtriert und mit konz NaHSO_3 entfärbt. Beim Erkalten und Zusatz von noch etwas Wasser kristallisierten 2.5 (ber 2.7) g rohe α -Benzylthiohydrozimtsäure vom Äquiv-Gew 272.0 (ber 272.4) und Schmp. 55–60° aus. Umkristallisieren aus EtOAc + Petroläther ergab reine α -Benzylthiohydrozimtsäure vom Schmp. 65°. (Für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$. Ber Äquiv-Gew 272.4; C, 70.6; H, 5.9; S, 11.7; Gef Äquiv-Gew 272.4; C, 70.8; H, 6.0; S, 11.7%).

(b) 6.7 g (0.025 Mol) α -Benzylthiozimtsäure wurden mit 0.5N Natronlauge neutralisiert. Die Lösung wurde dann 24 Stunden bei Zimmertemperatur mit 200 g 2% Na/Hg geschüttelt. Das Hg wurde abgeschieden und die Wasserlösung mit HCl im Überschuss versetzt. Ein bald kristallisierendes Öl fiel dabei aus, das beim Umkristallisieren aus Benzol 6.2 (ber 6.8) g α -Benzylthiohydrozimtsäure vom Äquiv-Gew 272.4 und Schmp. 65° ergab.

(c) Zu einer mit 0.5N NaOH neutralisierten Lösung von 2.7 g (0.01 Mol) α -Benzylthiozimtsäure wurden unter Rühren und Kühlen auf 0–5° 0.8 g (0.02 Mol) NaBH_4 zugesetzt. Man liess die Temperatur langsam auf Zimmertemperatur steigen. Am folgenden Tag wurde verdünnte H_2SO_4 im Überschuss zugesetzt, wobei 2.4 (ber 2.7) g α -Benzylthiohydrozimtsäure vom Schmp. 62–65° erhalten wurde, die beim Umkristallisieren aus Benzol reine Säure vom Schmp. 65° ergab.

3-Benzylthiocumarin (9). (a) 18.2 g (0.1 Mol) Benzylthioessigsäure, 10.2 g (0.05 Mol) Natriumbenzylthioacetat, 36.6 g (0.3 Mol) Salicylaldehyd und 61.2 g (0.6 Mol) Ac_2O liess man in Analogie zu der Darstellung von α -Benzylthiozimtsäure reagieren. Das Reaktionsgemisch wurde zuerst mit NaOH alkalisiert, dann filtriert und mit HCl im Überschuss versetzt, wobei 14.8 g Kristallmasse vom Schmp. 163–165° erhalten wurden, die beim Umkristallisieren aus verdünntem EtOH 13.5 g reines 3-Benzylthiocumarin vom Schmp. 167–168° ergab. (Für $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ (268.3). Ber: C, 71.6; H, 4.5; S, 12.0. Gef: C, 71.5; H, 4.45; S, 11.9%).

(b) 18.2 g (0.1 Mol) Benzylthioessigsäure, 12.2 g (0.1 Mol) Salicylaldehyd, 2 ml Piperidin und 100 ml Toluol wurden wie bei der entsprechenden Synthese der α -Benzylthiozimtsäure im Sieden gehalten. Nach 24 Stunden hatten sich 2.9 ml Wasser abgeschieden. Bei dem Erkalten kristallisierten 6.2 g Substanz vom Schmp. 163–165° aus. Die Toluollösung ergab beim Verdunsten von etwa der Hälfte der Toluolmenge noch 7.5 g derselben Substanz vom Schmp. 163–168°. Insgesamt wurden somit 13.7 (ber 26.8) g Rohprodukt

erhalten. Die beiden Fraktionen ergaben beim Umkristallisieren aus Aceton 12.5 g 3-Benzylthiocumarin vom Schmp. 168°.

(c) Das NMR-Spektrum des 3-Benzylthiocumarins zeigt, wenn man von den Linien der Phenylgruppen absieht, zwei Linien für CH und CH₂. In (CD₃)₂CO hat man für diese

$$\tau(\text{CH}) = 2.12 \text{ ppm und } \tau(\text{CH}_2) = 5.67 \text{ ppm.}$$

Orientierende NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer Perkin-Elmer R 12 aufgenommen. Der Spektrometer Varian A-60A wurde für die entgeltigen Messungen verwendet. TMS ($\tau = 10.00$ ppm) wurde als innere Bezugssubstanz verwendet. Die gemessenen Lösungen enthielten 0.20 g Substanz pro ml, soweit die Löslichkeit dafür hinreichend gross war. Sonst wurden gesättigte Lösungen verwendet.

Danksagung—Für das liebenswürdige Entgegenkommen, mir die erwähnten Spektrometer zur Verfügung zu stellen, danke ich AB Leo, Hålsingborg, (das R-12-Instrument) und AB Karlshamns Oljefabriker, Karlshamn, (das A-60A-Instrument).—Helge Ax:son Johnsons Stiftelse wird für die finanzielle Unterstützung der Arbeit gedankt.

LITERATUR

- ¹ J. M. Lovén, *Ber.* **18**, 3242 (1885)
- ² W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **21**, 53, 181 (1868)
- ³ O. Hinsberg, *J. prakt. Chem.* [2] **84**, 169 (1911)
- ⁴ L. Claisen, *Ber.* **23**, 976 (1890)
- ⁵ O. Hinsberg, *Ibid.* **43**, 902 (1910)
- ⁶ O. Hinsberg, *Ibid.* **45**, 2413 (1912)
- ⁷ H. Stobbe, G. Ljunggren und J. Freyberg, *Ibid.* **59**, 265 (1926)
- ⁸ V. Baliah und R. Varadachari, *Curr. Sci.* **23**, 19 (1954)
- ⁹ V. Baliah und R. Varadachari, *J. Ind. Chem. Soc.* **31**, 666 (1954)
- ¹⁰ E. Müller, *Methoden der org. Chemie (Houben-Weyl)* **IV/2**, 30 (1955); **VIII**, 442 (1952)
- ¹¹ R. Andreasch, *Chem. Zentr.-Bl.* **II**, 805 (1899)
- ¹² Vgl. S. B. Kadin, *J. Org. Chem.* **31**, 620 (1966)