

140. O. Hinsberg:

Synthetische Versuche mit Thiodiglykolsäureester.

(Eingegangen am 14. März 1910.)

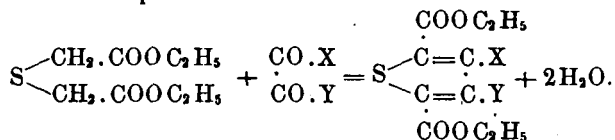
In den Thiodiglykolsäureestern — ich nehme als Beispiel den Äthylester, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}.\text{OC}.\text{CH}_2.\text{S}.\text{CH}_2.\text{CO}.\text{OC}_2\text{H}_5$ — befindet sich jede der beiden Methylengruppen zwischen zwei negativen Gruppen, der Carboxäthylgruppe und dem zweiwertigen Schwefelatom. Von diesen beiden Gruppen übt bekanntlich die erstgenannte einen acidifizierenden und aktivierenden Einfluß auf die Wasserstoffatome eines benachbarten Methylens aus; ob ein solcher auch von dem Schwefelatom ausgeübt wird, war bisher unbekannt, da Versuche in dieser Richtung noch nicht vorliegen¹⁾.

Derartige Versuche sind nun in der vorliegenden Abhandlung beschrieben, sie zeigen, daß die beiden CH_2 -Gruppen des Thiodiglykolsäureesters stark negativ und damit sehr reaktionsfähig sind.

Dieser Effekt kann nicht von der nur relativ schwach aktivierend wirkenden, in α -Stellung befindlichen Carboxäthylgruppe allein ausgehen; folglich muß auch das in der zweiten α -Stellung befindliche Schwefelatom daran beteiligt sein. Letzteres gehört also, wie die Carboxylgruppe, die Carboxalkylgruppe, die Cyangruppe u. a. zu den aktivierenden Atomgruppen resp. Atomen.

Erwärmt man eine Benzollösung von Thiodiglykolsäureester mit Natrium auf dem Wasserbade, so wird er unter Wasserstoffentwicklung rasch in das gelbe Natriumsalz einer neuen Verbindung verwandelt, welche durch Säure als gelbrotes Öl abgeschieden wird, die Reaktion ist noch nicht näher untersucht.

Eingehender geprüft ist dagegen die Reaktion, welche zwischen Thiodiglykolsäureestern und α -Dicarbonylverbindungen unter dem Einfluß von Natriumalkoholat verläuft; es entstehen dabei stets Derivate des Thiophens:



¹⁾ Eine Erfahrung in dieser Richtung liegt allerdings vor, worauf mich die Redaktion dieser Zeitschrift nach Abschluß der Abhandlung aufmerksam gemacht hat. Die CH_2 -Gruppe der Rhodaninsäure verdankt ihre Reaktionsfähigkeit (Bildung von Benzal-rhodaninsäure usw., vergl. L. Kaluza, Monatshefte f. Chemie 30, 701) offenbar dem Umstand, daß sie sich zwischen S und CO befindet.

Bisher sind *o*-Diketone, *o*-Chinone, α -Ketonsäureester und Oxalsäureester¹⁾ — meist in je einem Vertreter — auf ihre Fähigkeit in Thiophenderivate überzugehen geprüft; stets mit positivem Erfolg.

Die bei der Reaktion entstehenden Dicarbonsäureester lassen sich fast immer leicht zu den entsprechenden Dicarbonsäuren verseifen, welche ihrerseits beim Erhitzen leicht in Kohlensäure und die carboxylfreien Thiophenderivate übergehen, man erhält dabei stets 3.4-Substitutionsprodukte des Thiophens.

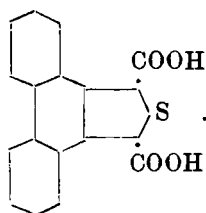
3.4-Diphenyl-thiophen-2.5-dicarbonsäure.

5 g Thiodiglykolsäureäthylester werden zusammen mit dem gleichen Gewicht Benzil in wenig Methylalkohol gelöst und sodann mit einer Auflösung von 2 g Natrium in 30—40 ccm Methylalkohol (98—100%) übergossen. Nach mehrtägigem Stehen bei Zimmertemperatur wird die Reaktionsmasse in viel Wasser gegossen. Man dunstet nun auf dem Wasserbade ein, bis der Alkohol nahezu verschwunden ist, filtriert von Ungelöstem ab und übersättigt das Filtrat mit Salzsäure. Hierbei fällt die durch Verseifung ihres Esters entstandene Dicarbonsäure des Diphenylthiophens als weißes Krystallpulver aus. Zur Reinigung wird zweimal aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Man erhält so farblose glänzende Nadeln, welche kaum löslich in Wasser, mäßig löslich in Alkohol sind. Sie haben keinen Schmelzpunkt, sondern zersetzen sich über 300° unter Kohlensäureentwicklung und Bildung von 3.4-Diphenylthiophen, welches noch nicht näher untersucht ist.

$C_{18}H_{12}O_4S$. Ber. C 66.66, H 3.71.

Gef. » 66.61, » 3.96.

Phenanthroisothiophen-
dicarbonsäure,



Je 10 g Phenanthrenchinon und Thioglykolsäureäthylester werden in möglichst wenig heißem Benzol aufgelöst. Man kühlt auf ca. 40° ab und fügt unter Umschwenken eine kalte Auflösung von 4 g Natrium in 60—80 ccm reinem Methylalkohol hinzu, die grüngefärbte Reaktions-

¹⁾ Wahrscheinlich werden auch α -Ketoaldehyde, Glyoxylsäureester und Glyoxal in derselben Weise reagieren. Hierauf bezügliche Versuche sollen noch angestellt werden.

masse wird nach fünftägigem Stehen in das mehrfache Volumen Wasser gegossen. Man vertreibt hierauf das auf der alkalischen Flüssigkeit schwimmende Benzol durch Erwärmen und engt jene auf dem Wasserbad bis auf ein kleines Volumen ein; schließlich wird filtriert und mit Salzsäure übersättigt.

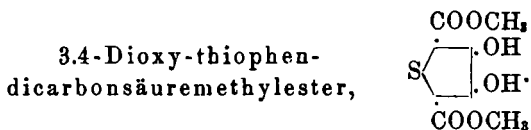
Die hierbei ausfallende, durch Verseifung des primär gebildeten Esters entstandene Phenanthroisothiophen-dicarbonsäure läßt sich durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Alkohol in reiner Form erhalten. Phenanthroisothiophen-dicarbonsäure krystallisiert in feinen gelben Nadeln; sie ist kaum löslich in Wasser, mäßig löslich in Alkohol und zersetzt sich bei 270° ¹⁾ unter Kohlensäure-Entwicklung. Mit Alkalilauge gibt sie farblose Salzlösungen. Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet.

$C_{18}H_{10}SO_4$. Ber. S 9.94. Gef. S 9.88.

Phenanthroisothiophen.

Die eben beschriebene Dicarbonsäure wird in kleinen Portionen im Reagensrohr vorsichtig über freier Flamme bis zum Schmelzen und Aufhören der Kohlensäure-Entwicklung erhitzt. Die zurückbleibende braune Flüssigkeit, welche beim Erkalten erstarrt, besteht aus nahezu reinem Phenanthroisothiophen. Durch zweimaliges Umkrystallisieren aus reinem Gemisch von Alkohol und Chloroform erhält man die Verbindung rein und zwar in Form von hellgelben, zuweilen einen Stich ins Bräunliche zeigenden, gestreckten Blättchen. Der Schmelzpunkt liegt bei 163° . Ziemlich schwer löslich in Alkohol, leichtlöslich in Benzol und Chloroform. Mit konzentrierter Schwefelsäure entsteht beim schwachen Erwärmen eine intensiv gelbrot gefärbte Lösung.

$C_{16}H_{10}S$. Ber. S 13.67. Gef. S 12.91.



10 g Thiodiglykolsäuremethylester werden mit 8 g Oxalsäureäthylester gemischt und mit einer Auflösung von 4 g Natrium in 80–100 ccm Methylalkohol unter Umschwenken übergossen. Hierbei entsteht sofort ein gelber Niederschlag, der aus dem Natriumsalz des Dioxythiophen-dicarbonsäureesters besteht. Diesen erhält man in

¹⁾ Der Zersetzungspunkt ist sehr von der Art des Erhitzens und dem Reinheitsgrad der Substanz abhängig.

freiem Zustand, wenn man die Reaktionsmasse nach mehrtägigem Stehen in Wasser gießt und mit Salzsäure unter Kühlung ansäuert. Der ausfallende Ester ist nach einmaliger Krystallisation aus Alkohol rein. Farblose Nadeln von Schmp. 178°; mäßig löslich in Alkohol, schwer löslich in Wasser. Die Alkalisalze des Esters sind hellgelb gefärbt; das Natriumsalz ist schwer löslich in Alkohol und überschüssiger Lauge. Anscheinend wirkt hier der Schwefel neben der Carboxymethylgruppe schwach chromophor. Der Dioxythiophen-dicarbonsäureester wird beim Kochen mit überschüssigem Alkali bedeutend schwieriger verseift, als die bisher beschriebenen Ester, offenbar, weil die beiden Hydroxylgruppen einen schützenden Einfluß auf die benachbarten Carboxymethylgruppen ausüben. Gegen Eisenchlorid verhält sich der Ester ähnlich wie Brenzcatechin; seine alkoholische Lösung färbt sich mit dem Reagens blau, auf Zusatz von Soda entsteht dann eine rote Färbung. Ammoniakalische Silbernitratlösung wird in der Wärme reduziert.

Zur Analyse wurde die Verbindung bei 100° getrocknet.

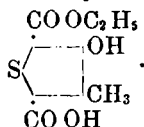
$C_9H_8SO_6$. Ber. C 41.38, H 3.45, S 13.80.

Gef. » 41.42, » 3.56, » 13.94.

Äthylester.

Verwendet man in der eben gegebenen Vorschrift an Stelle des Thiodiglykolsäuremethylesters den Äthylester und an Stelle von Methylalkohol Äthylalkohol, so erhält man den Dioxythiophendicarbonsäureäthylester: Farblose Nadeln vom Schmp. 134°. Er stimmt in seinem chemischen Verhalten vollkommen mit der homologen Verbindung überein. Kondensiert man den Äthylester der Thiodiglykolsäure mit Oxalsäureester unter dem Einfluß von Natriummethyllat, so entsteht ein bei ca. 167° schmelzendes Gemisch von viel Dioxythiophen-dicarbonsäuremethylester mit wenig Äthylester; die beiden Äthyle der Carboxäthylgruppen sind in diesem Falle unter dem Einfluß des Natriummethyllats fast vollständig durch Methyl verdrängt worden.

2-Carboxäthyl-3-oxy-4-methyl-thiophen-5-carbonsäure,



Ein Gemisch von 10 g Thiodiglykolsäureäthylester und 6 g Brenztraubensäureäthylester wird unter Umschütteln mit einer Auflösung von 4 g Natrium in 100 ccm Methylalkohol versetzt. Es scheidet sich dabei ein gelber Niederschlag aus. Man läßt einige Tage bei Zimmertemperatur stehen, fügt einige Kubikzentimeter Wasser hinzu und läßt abermals 3—4 Tage ruhen. Hierauf gießt man in das mehrfache Vo-

lumen Wasser, säuert mit Salzsäure an und filtriert den entstandenen Niederschlag ab. Derselbe krystallisiert aus verdünntem Alkohol in farblosen Nadeln, welche bei 233° schmelzen. Die neue Verbindung ist schwer löslich in Wasser, ziemlich leicht löslich in Alkohol; von Sodalösung wird sie leicht aufgenommen, enthält also mindestens eine Carboxylgruppe. Nach den Resultaten der Analyse liegt in der Tat nicht der primär bei der Reaktion entstehende Dicarbonsäureester, sondern die halbverseifte Verbindung vor, und zwar steht die nicht verseifte Carboxäthylgruppe offenbar in Orthostellung zur Phenolhydroxylgruppe, da letztere, wie soeben bei den ähnlich konstituierten Dioxythiophen-dicarbonsäureester gezeigt wurde, schützend auf benachbarte Carboxalkylgruppen wirkt.

$C_9H_{10}SO_3$. Ber. C 46.96, H 4.35.

Gef. » 47.60, » 4.48.

3-Oxy-4-methyl-thiophen-5-carbonsäure.

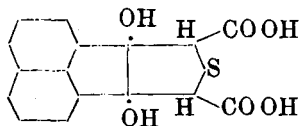
Kocht man die eben angeführte Verbindung eine halbe Stunde lang mit mäßig verdünnter Natronlauge, so wird nicht nur die Carboxäthylgruppe verseift, es wird auch eine Carboxylgruppe abgespalten und zwar gerade die durch die Verseifung entstandene, offenbar weil sie zwischen zwei negativen Gruppen S und OH steht. Daß dem so ist, geht aus dem Verhalten der neu entstandenen Monocarbonsäure gegen Eisenchlorid hervor; ihre Lösung wird von diesem Reagens nur ganz schwach rötlich — nicht intensiv blau oder violett — gefärbt, sie ist also eine Meta-oxycarbonsäure.

Zur Isolierung der neuen Verbindung übersättigt man nach der Verseifung unter Eiskühlung mit Salzsäure und krystallisiert den ausfallenden Niederschlag zweimal aus Wasser um. Man erhält so haarfeine, lange Nadeln vom Schmp. 184°, welche leicht löslich in heißem Wasser und in Alkohol sind.

$C_6H_6SO_3$. Ber. C 45.57, H 3.80.

Gef. » 45.67, » 4.28.

Tetrahydro-dioxy-acenaphthoisoithiophen-dicarbonsäure,



5 g Thiodiglykolsäureester wurden zusammen mit 1.3 Mol.-Gew. sehr fein zerriebenem Acenaphthenchinon in einem Kölbchen unter heftigem Umschwenken mit einer Auflösung von 2 g Natrium in

40 ccm Methylalkohol versetzt. Man läßt 6—8 Tage lang unter zeitweiligem Umschütteln stehen, gießt die Reaktionsmasse dann in viel Wasser und dampft ein, bis der Alkohol nahezu verschwunden ist. Die noch warme Flüssigkeit wird vom Ungelösten durch Filtration getrennt und mit Salzsäure übersättigt. Ein kleiner, weniger reiner Teil des Reaktionsproduktes wird hierbei ausgefällt und auf dem Filter gesammelt. Im Filtrat krystallisiert dann nach längerem Stehen die Hauptmenge des Reaktionsproduktes in nahezu farblosen Krystallen aus. Die Krystalle sind, wie schon ihre Darstellung ergibt, in heißem Wasser ziemlich leicht löslich, sie werden aber beim Trocknen oder mehrfachen Umkrystallisieren aus Alkohol schwer löslich in Wasser. Worauf diese Änderung beruht, konnte bisher nicht festgestellt werden.

Dieses schwerlösliche Produkt — farblose, kleine Nadeln — zersetzt sich bei 250° unter Entwicklung von Kohlensäure und Wasser und Hinterlassung einer braunen Substanz. Nach der Analyse kommt ihm nicht die nach den bisherigen Erfahrungen vorauszusehende Formel eines tertiären Thiophenderivates, sondern die um zwei Wassermoleküle reichere $C_{16}H_{12}SO_6$ zu. Letztere sind nicht in Form von Krystallwasser vorhanden, denn sie entweichen erst beim Zersetzungspunkt der Verbindung, also bei 250° .

Es ist also — sehr wahrscheinlich wenigstens — in diesem Falle nicht zur Bildung eines tertiären Thiophenringes gekommen, sondern die Reaktion ist bei dem tetrahydrierten Thiophenring stehen geblieben, wie die oben angeführte Formel zeigt. Das Resultat ist nicht ohne theoretisches Interesse, da es auf Spannungen im tertiären Thiophenring infolge seiner eigenartigen Verknüpfung mit dem Naphthalinrest hindeutet.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 110° getrocknet.

$C_{16}H_{12}SO_6$. Ber. C 57.83, H 3.62, S 9.64.

Gef. » 57.76, » 4.16, » 9.92.

Die hier geschilderte allgemeine Reaktion soll unter Verwendung von Acetonylsulfid und ähnlichen Ketonsulfiden, sowie von Diglykolsäureester und Diglykolamidsäureester (an Stelle von Thiodiglykolsäureester) weiter ausgebaut werden.

Hr. Dr. G. Schöler hat mich bei diesen Versuchen mit Eifer und Geschick unterstützt.

Freiburg i/B.