

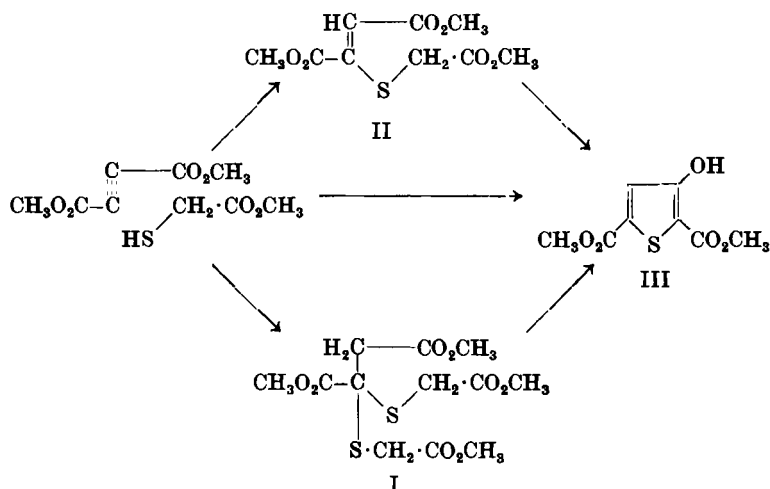
270. Hans Fiesselmann und Peter Schipprak: Über Hydroxythiophencarbonsäureester, IV. Mitteil.¹⁾: Eine einfache Darstellungsweise von 3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-estern

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Erlangen]

(Eingegangen am 27. April 1956)

Die Bildung von 3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-estern aus Acetylendicarbonsäureester und Thioglykolsäureester erfolgt mit so großer Leichtigkeit, daß bereits mit alkoholischer Kalilauge, ja schon mit wäßriger Natronlauge in der Kälte Anlagerung und Ringschluß stattfindet.

Wie vor kurzem mitgeteilt²⁾, lagert sich Thioglykolsäure-methylester in Benzol mittels katalytischer Mengen von Piperidin an Acetylendicarbonsäure-dimethylester an; es entsteht α,α -Bis-[carbomethoxy-methylmercapto]-bernsteinsäure-dimethylester (I) vom Schmp. 84°. Wir haben nun beobachtet, daß hierbei die Ausbeute erheblich höher ist, wenn man ganz ohne Lösungsmittel arbeitet. In ähnlicher Weise erhielten wir auch den entsprechenden Tetraäthylester als gelbes Öl vom Sdp. 198–200°/0.02 Torr. Verwendet man von vornherein nur 1 Mol. Thioglykolsäure-methylester, so bildet sich das einfache Additionsprodukt, der α -[Carbomethoxy-methylmercapto]-fumarsäure-dimethylester (II), daneben in geringer Menge I, sowie überraschenderweise



bereits der cyclische Ester III. Offensichtlich verursacht schon das Piperidin den Dieckmann-Ringschluß. Um zu prüfen, ob dieser auch mit anderen alkalischen Mitteln erfolgen kann, haben wir I und II mit verd. alkoholischer Kalilauge behandelt. In benzolischer Lösung von II erfolgt damit bereits in der Kälte der für die Bildung des Alkalisalzes des Hydroxythiophen-carbon-

¹⁾ III. Mitteil.: H. Fiesselmann u. G. Pfeiffer, Chem. Ber. 87, 848 [1954].

²⁾ I. Mitteil.: H. Fiesselmann u. P. Schipprak, Chem. Ber. 87, 835 [1954].

säureesters charakteristische Farbumschlag nach Goldgelb. Kurzes Stehenlassen in der Kälte, Ausschütteln mit Wasser und Ansäuern ergab so den 3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-dimethylester (III) in vorzüglicher Reinheit in 86-proz. Ausbeute. Auf dieselbe Weise gelang auch der Ringschluß bei I unter Wiederabspaltung von 1 Mol. Thioglykolsäureester zum gleichen Ester III in 83-proz. Ausbeute. Alkoholische Natriumäthylatlösung oder äthylalkoholische Kalilauge führten analog in 80-proz. Ausbeute zum III entsprechenden Diäthylester vom Schmp. 69°.

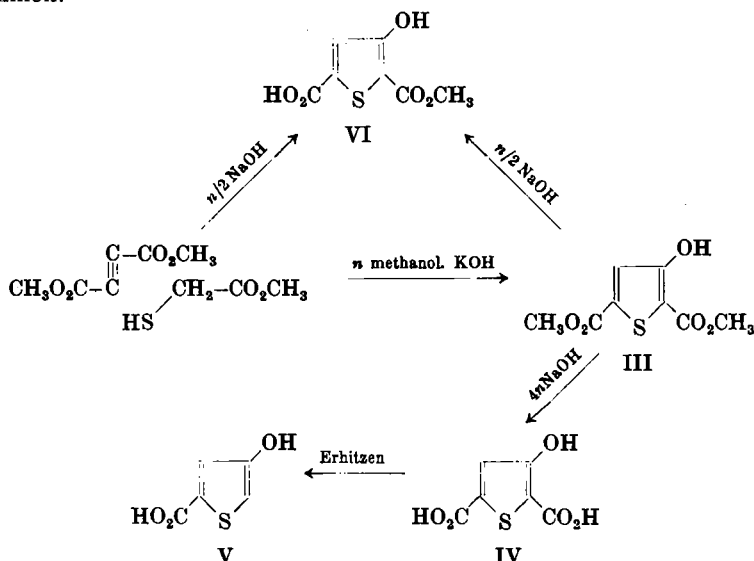
Die Tendenz zur Ausbildung des Thiophenringsystems ist also außerordentlich groß. Da weiterhin zu erwarten war, daß das Alkali auch die primäre Anlagerung des Thioglykolsäureesters an den Acetylendicarbonsäureester katalysiert, haben wir äquimolekulare Mengen beider Komponenten – sowohl in Benzol als auch in Methanol – mit einem Überschuß des alkalischen Mittels versetzt. Auch hierbei trat bereits in der Kälte die gelbe Farbe des Alkalisalzes des Hydroxythiophen-carbonsäureesters auf, und nach kurzer Einwirkung konnte nahezu völlig reiner Dimethylester III in 71-proz. Ausbeute isoliert werden. Der entsprechende Diäthylester entstand auf die gleiche Weise in 70-proz. Ausbeute.

Diese neue Methode gestattet, 3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-ester durch Lösen von Acetylendicarbonsäureester und Thioglykolsäureester in wenig Methanol und Zugabe eines geringen Überschusses von methanolischer Kalilauge in einfacher Weise zu gewinnen.

Von Interesse war noch, wie sich ein Gemisch der beiden Komponenten gegenüber verd. wäßriger Lauge verhält. Um eine möglichst schonende Einwirkung zu gewährleisten, schüttelten wir eine Lösung von Acetylendicarbonsäure-dimethylester und Thioglykolsäure-methylester in Benzol in der Kälte mit $n/2$ NaOH. Der Ansatz wurde auch hier sofort gelb; nach 45 Min. wurde durch Ansäuern der wäßrigen Schicht eine farblose Verbindung erhalten, die aus wäßrigem Methanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 189° kristallisierte. Wie die nähere Untersuchung ergab, war der zunächst gebildete Hydroxythiophencarbonsäureester anschließend partiell verseift worden. Unterbrach man das Schütteln bereits nach 1–2 Min. und arbeitete sofort auf, so zeigte sich schon nahezu vollständige Umsetzung, jedoch noch keine Verseifung. Die Verseifung des Dimethylesters III mußte also sehr leicht erfolgen. Tatsächlich konnten wir auch beim Stehenlassen von III mit $n/2$ NaOH denselben Halbester erhalten wie oben, und zwar in 94-proz. Ausbeute. Mit $4n$ NaOH tritt in der Kälte vollständige Verseifung zur Dicarbonsäure IV ein. Diese verliert sehr leicht Kohlendioxyd und geht in die von uns bereits beschriebene 3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-(5) (V) vom Schmp. 202° über³⁾. IV kann nur durch Ausfällen aus methanolischer Lösung mit Wasser als Dihydrat rein erhalten werden. Dieses besitzt keinen scharfen Schmelzpunkt und kann durch vorsichtiges Erhitzen vom Kristallwasser befreit werden. Die Säure schmilzt dann bei 194° unter heftiger Kohlendioxydentwicklung, erstarrt wieder und schmilzt erneut bei 202°. Unter Entfernung der in Nachbar-

³⁾ H. Fiesselmann, P. Schipprak u. L. Zeitler, Chem. Ber. 87, 841 [1954].

stellung zur Hydroxygruppe stehenden Carboxylgruppe ist V entstanden. Da unser Halbester scharf bei 189° ohne Gasentwicklung schmilzt, kann ihm nur die Konstitution eines 3-Hydroxy-5-carboxy-2-carbomethoxy-thiophens (VI) zukommen.



Wie das vorliegende Ergebnis zeigt, erfolgt also bereits mit verd. wäßriger Natronlauge Anlagerung und Ringschluß zur Thiophenverbindung, wobei allerdings bei längerem Einwirken partielle Verseifung eintritt.

Beschreibung der Versuche*)

α, α -Bis-[carbomethoxy-methylmercapto]-bernsteinsäure-dimethylester (I): Man fügt zu 28.4 g (0.2 Mol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester und 42.4 g (0.4 Mol) Thioglykolsäure-methylester unter Eiskühlung vorsichtig 25 Tropfen Piperidin und erhitzt am nächsten Tag noch 8 Stdn. auf dem sied. Wasserbad. Beim Anreiben unter Eiskühlung erstarrt das Ganze zu einem dicken gelben Kristallbrei. Durch scharfes Absaugen trennt man ölige Bestandteile ab, versetzt diese erneut mit einigen Tropfen Piperidin, beläßt 2 Tage bei Raumtemperatur und erhält so einen weiteren Anteil an Kristallen. Aus 60 ccm Methanol erhält man farblose Prismen vom Schmp. 84–85°. Ausb. 54.7 g (78% d. Th.); das Produkt ist mit dem von uns bereits früher beschriebenen identisch²⁾.

α, α -Bis-[carbäthoxy-methylmercapto]-bernsteinsäure-diäthylester: Analog aus 17 g (0.1 Mol) Acetylendicarbonsäure-diäthylester, 24 g (0.2 Mol) Thioglykolsäure-äthylester und 20 Tropfen Piperidin unter starker Erwärmung und Gelbfärbung. Man läßt über Nacht stehen, erwärmt 8 Stdn. auf dem sied. Wasserbad, nimmt das dicke gelbe Öl in 150 ccm Benzol auf, wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Benzols geht an der Ölpumpe als Vorlauf einfaches Anlagerungsprodukt und dann die Hauptmenge als hellgelbes Öl bei 198 bis 200°/0.001 Torr über. Ausb. 26.3 g (64% d. Th.).

$C_{16}H_{24}O_8S_2$ (410.5) Ber. C 46.81 H 6.38 S 15.62 Gef. C 46.61 H 6.32 S 15.33

*) Schmp. auf dem Kofler-Heiztisch, unkorrigiert.

α -[Carbomethoxy-methylmercapto]-fumarsäure-dimethylester (II): Das aus 14.2 g (0.1 Mol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester und 10.6 g (0.1 Mol) Thioglykolsäure-methylester mit 20 Tropfen Piperidin entspr. I erhaltene braune Öl wird in 100 ccm Benzol aufgenommen, mit Wasser, $n/2$ NaOH und Wasser gewaschen. Die Lösung wird dabei ziegelrot. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Benzol i. Vak. abgezogen und das zurückbleibende rote Öl an der Ölpumpe destilliert. Nach einem geringen Vorlauf geht II als schwach gelbes Öl bei $152^\circ/0.05$ Torr über. Ausb. 12 g (48% d. Th.).

$C_9H_{12}O_6S$ (248.2) Ber. C 43.54 H 4.87 Gef. C 43.83 H 4.95

Aus dem Destillationsrückstand scheiden sich allmählich Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus wenig Methanol bei 84° schmelzen. Sie geben mit I keine Schmelzpunktsdepression. Ausb. 0.9 g.

Wenig konz. Salzsäure fällt aus der oben erhaltenen alkalischen Waschflüssigkeit gelbe Flocken; aus Wasser farblose verfilzte Nadeln vom Schmp. 111° . Sie geben mit methanolischer Eisen(III)-chlorid-Lösung eine beständige Blaufärbung und zeigen mit 3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-dimethylester keine Schmelzpunktsdepression. Ausb. 0.4 g.

3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-dimethylester (III): a) Aus α -[Carbomethoxy-methylmercapto]-fumarsäure-dimethylester (II): Man schüttelt 24.8 g (0.1 Mol) II mit 15 ccm Benzol und 160 ccm 1*n* methanol. KOH gut durch und läßt die gelbe Lösung 30 Min. bei Raumtemperatur stehen. Schon nach wenigen Minuten scheidet sich das gelbe Kaliumsalz von III ab. Durch Schütteln mit 600 ccm Wasser löst sich das Kaliumsalz auf, die Benzolschicht zieht man nochmals mit wenig Wasser aus. Beim Ansäuern fällt III sofort als dicker farbloser Niederschlag vom Schmp. 110° aus. Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 111° . Ausb. 18.5 g (86% d. Th.). Gibt mit $FeCl_3$ in Methanol eine beständige Blaufärbung. – Mit trockenem $NaOCH_3$ in Benzol erhält man 48% Ausbeute.

$C_9H_8O_6S$ (216.2) Ber. C 44.44 H 3.73 Gef. C 44.30 H 3.72

b) Aus α,α -Bis-[carbomethoxy-methylmercapto]-bernsteinsäure-dimethylester (I): Die Suspension von 7.1 g (0.02 Mol) I in 40 ccm Benzol wird mit 80 ccm 1*n* methanol. KOH gut durchgeschüttelt. Dabei entsteht eine klare, gelbe Lösung mit grüner Fluoreszenz. Nach $1/2$ stdg. Stehenlassen wird die Benzollösung 3mal mit Wasser ausgezogen. Mit verd. Salzsäure fällt III als farbloser Niederschlag vom Schmp. 110° aus. Ausb. 3.6 g (83% d. Th.). – Mit alkoholfreiem $NaOCH_3$ in Benzol erhält man eine 45-proz. Ausbeute.

$C_9H_8O_6S$ (216.2) Ber. C 44.44 H 3.73 Gef. C 44.15 H 3.85

c) Aus Acetylendicarbonsäure-dimethylester und Thioglykolsäure-methylester. 1. Mit Piperidin und 1*n* methanol. KOH in Benzol: Ein Gemisch von 10 g (0.07 Mol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester und 7.4 g (0.07 Mol) Thioglykolsäure-methylester wird unter Kühlung mit 10 Tropfen Piperidin versetzt, 1 Stde. bei Raumtemperatur stehenlassen und noch 8 Stdn. auf 70° erwärmt. Dann nimmt man in 50 ccm Benzol auf, schüttelt 2mal mit Wasser aus und versetzt die verbleibende Benzollösung mit 100 ccm 1*n* methanol. KOH. Nach kräftigem Durchschütteln läßt man $1/2$ Stde. stehen, versetzt mit 200 ccm Wasser, trennt ab und schüttelt die Benzolschicht noch 2mal mit Wasser aus. Verd. Salzsäure fällt III als dicken, blaßgelben Niederschlag aus. Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 111° ; Ausb. 9.95 g (65% d. Th.).

$C_9H_8O_6S$ (216.2) Ber. C 44.44 H 3.73 Gef. C 44.69 H 3.78

2. Mit 1*n* methanol. Kalilauge in Benzol: 10 g (0.07 Mol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester und 7.4 g (0.07 Mol) Thioglykolsäure-methylester werden in 50 ccm Benzol gelöst und nach und nach mit 100 ccm 1*n* methanol. KOH versetzt; dabei schlägt die Farbe nach Goldgelb um. Nach $1/2$ Stde. schüttelt man mit 300 ccm Wasser. Beim Ansäuern fällt III als farbloser Niederschlag. Ausb. 10.8 g (71% d. Th.).

3. Mit 1*n* methanol. Kalilauge in Methanol: 10 g (0.07 Mol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester und 7.4 g (0.07 Mol) Thioglykolsäure-methylester in 30

ccm Methanol, dazu unter Kühlung langsam 100 ccm 1*n* methanol. KOH. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. mit 200 ccm Wasser verdünnt und mit verd. Salzsäure angesäuert. III fällt als dicker farbloser Niederschlag, Ausb. 12.8 g (85% d. Th.).

3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylester: a) Aus α, α -Bis-[carbäthoxy-methylmercapto]-bernsteinsäure-diäthylester. 1. Mit äthanol. Kalilauge in Benzol: 8.2 g (0.02 Mol) des Tetracarbonsäure-äthylesters werden in 40 ccm Benzol mit 100 ccm 1*n* äthanol. KOH gut durchgeschüttelt. Aus der klaren, tiefgelben Lösung fällt nach kurzer Zeit das gelbe Kaliumsalz des 3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylesters aus. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wird die Suspension mit 400 ccm Wasser gründlich durchgeschüttelt und die Benzolschicht nochmals mit Wasser ausgezogen. Beim Ansäuern der wäßr. Lösungen fällt der Hydroxythiophen-dicarbonsäureester als farbloser Niederschlag aus. Aus Äthanol lange, verfilzte, farblose Nadeln vom Schmp. 69°; Ausb. 3.9 g (80% d. Th.).

$C_{10}H_{12}O_6S$ (244.3) Ber. C 49.17 H 4.95 S 13.12 Gef. C 49.30 H 4.92 S 13.31

Der Ester gibt mit methanol. Eisen(III)-chlorid-Lösung eine beständige Violettfärbung. In der Kälte ist er in Äther, Aceton und Benzol leicht löslich, Alkohol löst etwas schwerer, Wasser löst auch in der Hitze nur schlecht, jedoch ist er mit Wasserdampf leicht flüchtig.

2. Mit äthanol. Natriumäthylatlösung: 8.2 g (0.02 Mol) Tetracarbonsäure-äthylester werden in 150 ccm Äthanol gelöst und mit 100 ccm 1*n* äthanol. Natriumäthylat versetzt. Dabei scheidet sich sofort das gelbe Natriumsalz ab. Nach 1 Stde. gibt man 300 ccm Wasser zu. Verd. Salzsäure fällt den 3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylester als farblosen Niederschlag aus. Ausb. 3.6 g (73% d. Th.).

b) Aus Acetylendicarbonsäure-diäthylester und Thioglykolsäure-äthylester. 1. Mit äthanol. Kalilauge in Benzol: Analog wie oben bei den Methylestern, Ausb. 69% d. Theorie.

2. Mit äthanol. Kalilauge in Äthanol: Analog wie oben bei den Methylestern. Aus 8.5 g (0.05 Mol) Acetylendicarbonsäure-diäthylester, 6 g (0.05 Mol) Thioglykolsäureäthylester und 100 ccm 1*n* äthanol. Kalilauge werden 10 g (82% d. Th.) 3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylester erhalten.

3-Hydroxy-5-carboxy-2-carbomethoxy-thiophen (VI). a) Aus Acetylendicarbonsäure-dimethylester und Thioglykolsäure-methylester mittels $n/2$ NaOH: Die Lösung von 10 g (0.07 Mol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester und 7.4 g (0.07 Mol) Thioglykolsäure-methylester in 50 ccm Benzol wird mit 300 ccm $n/2$ NaOH 45 Min. kräftig auf der Maschine geschüttelt. Durch Ansäuern der wäßr. Schicht mit verd. Salzsäure erhält man den Halbester als dicken farblosen Niederschlag. Aus 50-proz. Methanol lange farblose Nadeln vom Schmp. 189°; Ausb. 9.2 g (65% d. Th.).

$C_7H_6O_6S$ (202.2) Ber. C 41.58 H 2.99 S 15.85

Gef. C 41.58, 41.73 H 3.22, 3.15 S 15.90, 15.60

Mit Eisen(III)-chlorid beständige Violettfärbung, in Äther, Alkohol und Aceton leicht, in Benzol und Wasser schwer löslich, in Natriumhydrogencarbonat löslich unter CO_2 -Entwicklung.

b) Aus 3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-dimethylester mit $n/2$ wäßr. NaOH: 2.16 g (0.01 Mol) des Dicarbonsäureesters werden mit 70 ccm $n/2$ NaOH versetzt. Nach 30 Min. säuert man an. Ausb. 1.9 g (94% d. Th.).

3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5) (IV): 8.64 g (0.04 Mol) III werden mit 100 ccm 4*n* NaOH 24 Stdn. bei Raumtemperatur unter öfterem Umschütteln belassen, dann die klare gelbgrüne Lösung unter Kühlung vorsichtig mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert. Der farblose krist. Niederschlag wird durch mehrmaliges Lösen in Methanol und Ausfällen mit Wasser gereinigt. Man erhält rechteckige Blättchen, die sich zwischen 185° und 202° unter völliger Verkohlung zersetzen. Wie die Analyse zeigt, handelt es sich um das Dihydrat der Dicarbonsäure.

$C_6H_4O_6S \cdot 2H_2O$ (224.2) Ber. C 32.14 H 3.59 S 14.30 Gef. C 32.06 H 3.59 S 14.09

Es ist in Äther, Alkohol, Aceton, Essigester und Dioxan leicht, in Petroläther, Benzol und Wasser schwer löslich. Mit wäßriger Eisen(III)-chlorid-Lösung tritt eine beständige Violettfärbung auf. Mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung heftige CO_2 -Entwicklung unter Auflösen.

Das Dihydrat wird durch 5stdg. Trocknen i. Vak. über sied. Xylol entwässert und schmilzt dann scharf bei 194° unter heftiger CO_2 -Entwicklung, erstarrt dann wieder kurz und schmilzt erneut bei 202° unter Verkohlungs.

$\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_5\text{S}$ (188.1) Ber. C 38.30 H 2.14 S 17.04 Gef. C 38.42 H 2.31 S 16.69

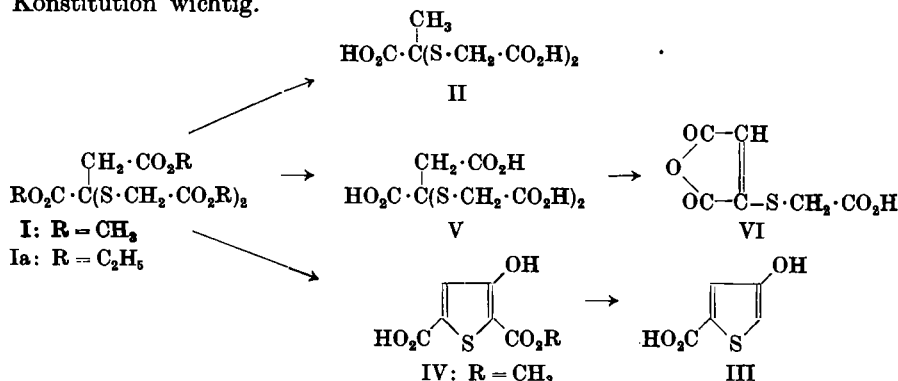
271. Hans Fiesselmann und Walter Böhm: Über Hydroxythiophen-carbonsäureester, V. Mitteil.¹⁾: Über die Konstitution der Anlagerungsverbindungen von Thioglykolsäureester an Acetylendicarbonsäureester

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Erlangen]

(Eingegangen am 12. Mai 1956)

Die Konstitution der durch doppelte Anlagerung von Thioglykolsäure-äthylester an Acetylendicarbonsäure-diäthylester mittels Piperidins erhaltenen Verbindung konnte durch unabhängige Synthese aus Oxalessigester als die eines α, α -Bis-[carbäthoxy-methylmercapto]-bernsteinsäure-diäthylesters festgelegt werden.

Thioglykolsäureester lagert sich an Acetylendicarbonsäureester je nach den Bedingungen entweder einfach oder doppelt an. Für das einfache Additionsprodukt kommt nur die Konstitution eines α -[Carbalkoxy-methylmercapto]-fumarsäureesters in Frage; für das doppelte nahmen wir die Konstitution eines α, α -Bis-[carbalkoxy-methylmercapto]-bernsteinsäureesters (I bzw. Ia) als wahrscheinlich an, ohne diese bisher exakt bewiesen zu haben. Da auch letzteres mit alkohol. Kalilauge in der Kälte in 3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-ester übergeführt wird¹⁾, schien uns die Aufklärung der genauen Konstitution wichtig.



Durch Abbau mit verd. Natronlauge unter Verseifung und Decarboxylierung hofften wir zunächst die bereits von J. Bongartz²⁾ aus Brenztrauben-

¹⁾ IV. Mitteil.: H. Fiesselmann u. P. Schipprak, Chem. Ber. 89, 1897 [1956]; voranstehend.

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 1931 [1886]; 21, 478 [1888]; vergl. B. Holmberg, J. prakt. Chem. [2] 185, 57 [1932].