

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<sub>2</sub>-Entwicklung unter Auflösen.

Das Dihydrat wird durch 5stdg. Trocknen i. Vak. über sied. Xylo entwässert und schmilzt dann scharf bei 194° unter heftiger CO<sub>2</sub>-Entwicklung, erstarrt dann wieder kurz und schmilzt erneut bei 202° unter Verkohlung.

C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S (188.1) Ber. C 38.30 H 2.14 S 17.04 Gef. C 38.42 H 2.31 S 16.69

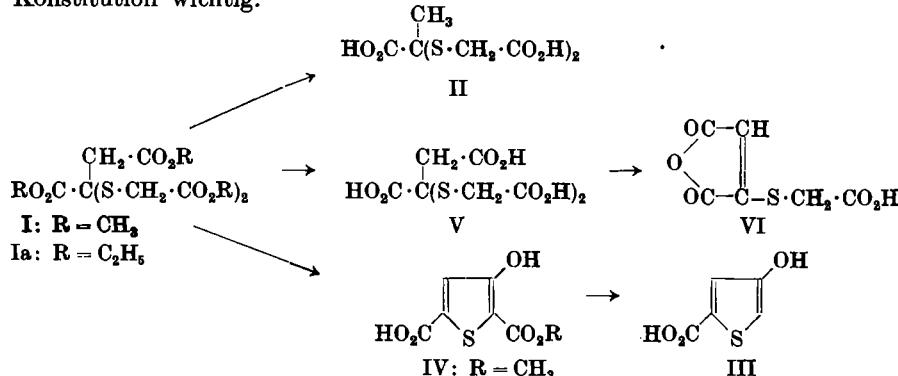
## 271. Hans Fiesselmann und Walter Böhm: Über Hydroxythiophen-carbonsäureester, V. Mitteil.<sup>1)</sup>: Über die Konstitution der Anlagerungsverbindungen von Thioglykolsäureester an Acetylendicarbonsäureester

[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 Peripidins erhaltenen Verbindung konnte durch unabhängige Synthese aus Oxalestern als die eines  $\alpha,\alpha$ -Bis-[carbalkoxy-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  $\alpha$ -[Carbalkoxy-methylmercapto]-fumarsäureesters in Frage; für das doppelte nahmen wir die Konstitution eines  $\alpha,\alpha$ -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 wird<sup>1)</sup>, schien uns die Aufklärung der genauen Konstitution wichtig.



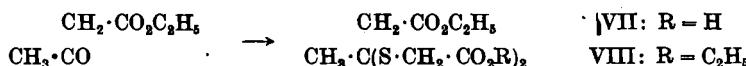
Durch Abbau mit verd. Natronlauge unter Verseifung und Decarboxylie rung hofften wir zunächst die bereits von J. Bongartz<sup>2)</sup> aus Brenztrauben-

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

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

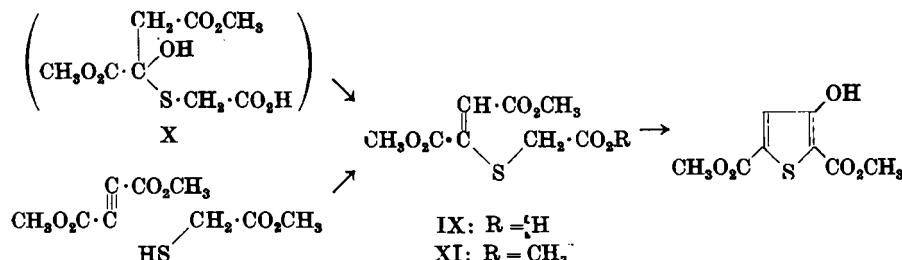
säure und Thioglykolsäure dargestellte  $\alpha,\alpha$ -Bis-[carboxy-methylmercapto]-propionsäure (II) zu erhalten. Mit heißer 4n NaOH erfolgte jedoch auch hier Dieckmannscher Ringschluß, anschließend aber Verseifung und Decarboxylierung zur 3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-(5) (III), die wir bereits früher aus 3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2,5)-dimethylester mit heißer verd. Natronlauge erhalten hatten<sup>3)</sup>. In der Kälte entstand mit 2n NaOH das 3-Hydroxy-5-carboxy-2-carbomethoxy-thiophen (IV)<sup>1)</sup>, daneben aber eine Tetracarbonsäure, der die Formel einer  $\alpha,\alpha$ -Bis-[carboxy-methylmercapto]-bernsteinsäure (V) zukommen muß. Bei der sauren Verseifung wurde dagegen nur diese Säure gebildet, ohne daß eine Decarboxylierung zu II zu beobachten war. Erhitzen von V i. Vak. über den Schmelzpunkt führte unter Thioglykolsäure- und Wasserabspaltung lediglich zu  $\alpha$ -[Carboxy-methylmercapto]-maleinsäure-anhydrid (VI), im Einklang mit der Beobachtung von Th. Posner<sup>4)</sup>, daß Acetessigsäure-diäthylmercaptol schon beim Umkristallisieren unter Abspaltung von Äthylmercaptan in das ungesättigte Sulfid übergeht.

Da durch Abbau die Konstitution nicht zu klären war, versuchten wir die Synthese, ausgehend vom Oxalessigester. Nach J. Bongartz<sup>2)</sup> bildet Acetessigester mit wasserfreier Thioglykolsäure und katalytischen Mengen Chlorwasserstoff oder konz. Salzsäure in der Kälte nahezu quantitativ das entsprechende Mercaptol VII. Wie wir feststellten, läßt sich dieses mit ausgezeichneter Ausbeute zu VIII verestern<sup>5)</sup>.



Wir erwarteten bei gleicher Arbeitsweise mit Oxalessigester zu I zu gelangen.

Bei der Umsetzung von Oxalessigsäure-dimethylester mit Thioglykolsäure in der Kälte sowie auf dem sied. Wasserbad wurde mit Chlorwasserstoff jedoch nur das ungesättigte Sulfid, der  $\alpha$ -[Carboxy-methylmercapto]-fumarsäure-dimethylester (IX) erhalten, der sich wahrscheinlich erst bei der Destillation aus dem primär entstandenen Halbmercaptol (X) bildete. IX war gegen



Alkali äußerst empfindlich und wurde durch methanolische Kalilauge augenblicklich unter Abscheidung des Kaliumsalzes des Oxalessigesters gespalten.

<sup>3)</sup> II. Mitteil.: H. Fiesselmann, P. Schipprak u. L. Zeitler, Chem. Ber. 87, 841 [1954]. <sup>4)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 2801 [1899].

<sup>5)</sup> VI. Mitteil.: H. Fiesselmann u. F. Thoma, Chem. Ber. 89, 1907 [1956], nachstehend.

Die Überführung in den Methylester mit Methanol und Chlorwasserstoff gelang dagegen glatt. Der so erhaltene  $\alpha$ -[Carbomethoxy-methylmercapto]-fumarsäure-dimethylester (XI) erwies sich nach Siedepunkt und Reaktionen als identisch mit dem durch einfache Anlagerung von Thioglykolsäure-methyl-ester an Acetylendicarbonsäure-dimethylester mittels Piperidins erhaltenen Produkt<sup>1)</sup>. So erfolgte auch hier mit methanol. Kalilauge in der Kälte Ring-schluß zum 3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-dimethylester.

Nach J. Bongartz<sup>2)</sup> bilden Brenztraubensäure und Thioglykolsäure in der Kälte ein beständiges Halbmercaptol, und erst in der Hitze beim Behandeln mit Chlorwasserstoff das Mercaptol. Diese Beständigkeit läßt sich durch Ausbildung einer Wasserstoff-brücke erklären<sup>3)</sup>, wie dies bei dem  $\alpha$ -Ketosäure-Derivat möglich ist; Oxalessigester kann aber ebenfalls als  $\alpha$ -Ketosäureester aufgefaßt werden.

Erst bei der Umsetzung von Oxalessigsäure-diäthylester mit Thioglykolsäure bei 130° und anschließender Veresterung entstand neben dem ungesättigten Sulfid, dem  $\alpha$ -[Carbäthoxy-methylmercapto]-fumarsäure-diäthylester, auch das Mercaptol, der  $\alpha,\alpha$ -Bis-[carbäthoxy-methylmercapto]-bernsteinsäure-diäthylester (Ia). Dieser konnte ebenso wie das bisher nur als Öl beschriebene Additionsprodukt von 2 Mol. Thioglykolsäure-äthylester an Acetylendicarbonsäure-diäthylester<sup>1)</sup> in Nadeln vom Schmp. 38.5° erhalten werden. Außerdem konnte an das ungesättigte Sulfid mittels Piperidins nochmals Thioglykolsäure-äthylester angelagert werden, auch hier entstand das Mercaptol Ia. Alle so erhaltenen Produkte lieferten mit methanol. Kalilauge den 3-Hydroxythiophen-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylester.

Durch die unabhängige Synthese aus Oxalessigester ist die Konstitution unserer aus Acetylendicarbonsäureestern und Thioglykolsäureestern erhaltenen Verbindungen als  $\alpha,\alpha$ -Bis-[carbalkoxy-methylmercapto]-bernsteinsäureester bewiesen.

Für die Unterstützung unserer Arbeit danken wir dem Fonds der Chemie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft, sowie den Farbwerken Hoechst A.G. für die Überlassung von Na-Oxalessigester.

#### Beschreibung der Versuche\*)

$\alpha,\alpha$ -Bis-[carbomethoxy-methylmercapto]-bernsteinsäure-dimethylester (I) (Darstellung s. die IV. Mitteil.<sup>1)</sup>) konnte jetzt in 2 Modifikationen erhalten werden. Durch rasches Abkühlen einer methanol. Lösung lange Nadeln vom Schmp. 76.5° (2-achsig positiv, Achsenwinkel ca. 70°,  $n_x \approx 1.540$ ,  $n_B$  nicht bestimmt,  $n_Y \approx 1.562$ ); durch langsames Abkühlen und 4-tägig. Stehenlassen der methanol. Lösung schiefwinklige Prismen vom Schmp. 84–85° (2-achsig positiv, Achsenwinkel ca. 85°,  $n_x \approx 1.530$ ,  $n_B \approx 1.559$ ,  $n_Y \approx 1.590$ \*\*). Beim Aufbewahren wandelt sich die niedrigschmelzende Modifikation in die höherschmelzende um.

$C_{12}H_{18}O_8S_2$  (Schmp. 76.5°, 354.4) Ber. C 40.68 H 5.12 Gef. C 40.72 H 5.14

3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-(5) (III): 3.54 g (0.01 Mol) I werden mit 30 ccm 4 n NaOH 1 Stde. gekocht, unter Kühlung mit verd. Salzsäure angesäuert, mit Kochsalz gesättigt, ausgeäthert und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther-Rückstand liefert

<sup>a)</sup> Vergl. hierzu A. Schöberl u. A. Wagner, Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. IX, S. 203 (Thieme Verlag, Stuttgart 1955).

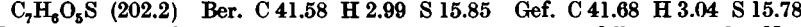
<sup>\*)</sup> Schmpp. auf dem Kofler-Heiztisch, unkorrigiert.

<sup>\*\*)</sup> Für die Bestimmung der optischen Daten danken wir Hrn. Dipl.-Chem. K. Schüller vom Mineralog. Inst. d. Universität Erlangen.

aus Benzol/Dioxan (4:1) 1.1 g (76% d. Th.) 3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-(5); farblose Blättchen vom Schmp. 185° (Zers.<sup>3</sup>).

3-Hydroxy-5-carboxy-2-carbomethoxy-thiophen (IV): 10.6 g (0.03 Mol) I werden mit 100 ccm 2n NaOH bis zur vollständigen Lösung geschüttelt, dann unter Kühlung vorsichtig mit verd. Salzsäure kongosauer gemacht und der farblose Niederschlag abgesaugt. Aus dem Filtrat kann durch Ätherextraktion ein weiterer Anteil gewonnen werden. Daneben lässt sich Thioglykolsäure mit Ammoniak und 0.1-proz. Eisen(III)-chlorid-Lösung durch dunkelrote Färbung nachweisen<sup>7</sup>. Aus Methanol 2.3 g (33% d. Th.)

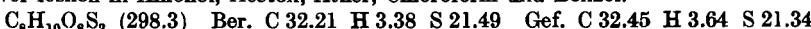
3-Hydroxy-5-carboxy-2-carbomethoxy-thiophen vom Schmp. 189°<sup>1</sup>.



Bei längerem Aufbewahren des schwach sauren Filtrates fallen 1.6 g des Natriumsalzes von V als farbloser, mikrokristalliner Niederschlag aus. Durch Auflösen in wenig heißem Wasser und Versetzen mit wenig konz. Salzsäure fällt nach einigen Stunden die freie Tetracarbonsäure V aus. Aus 60-proz. Essigsäure farblose Kristalle vom Schmp. 218°. Ausb. 1 g (11% d. Th.).

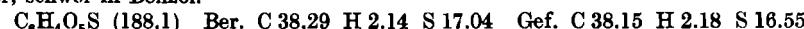


$\alpha,\alpha$ -Bis-[carboxy-methylmercapto]-bernsteinsäure (V): 10.6 g (0.03 Mol) I werden mit 200 ccm konz. Salzsäure 5 Stdn. auf dem sied. Wasserbad erhitzt, wobei sich ein krist. Niederschlag abscheidet. Aus 60-proz. Essigsäure erhält man V in Form farbloser, feiner Kristalle vom Schmp. 218°. Ausb. 6.7 g (75% d. Th.); in der Kälte in Wasser schwer, in der Hitze leichter löslich mit stark saurer Reaktion. In der Kälte schwer löslich in Alkohol, Aceton, Äther, Chloroform und Benzol.



Neutralisationsäquivalent Ber. 74.57 Gef. 75.03

$\alpha$ -[Carboxy-methylmercapto]-maleinsäure-anhydrid (VI): 0.6 g (0.002 Mol) V werden bei 0.01 Torr und 250° erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Nach dem Aufnehmen in Essigester wird durch Aufkochen mit Tierkohle entfärbt und das Lösungsmittel abgedunstet. Aus Essigester/Benzol farblose Blättchen vom Schmp. 115–116°; Ausb. 0.1 g (26.5% d. Th.); leicht löslich in Wasser mit saurer Reaktion sowie in Essigester, schwer in Benzol.



Neutralisationsäquivalent Ber. 62.70 Gef. 62.94

$\alpha$ -[Carboxy-methylmercapto]-fumarsäure-dimethylester (IX): In ein Gemisch von 12.8 g (0.08 Mol) Oxalessigsäure-dimethylester und 22 g (0.24 Mol) wasserfreier Thioglykolsäure leitet man unter Kühlung mit Eis/Kochsalz trockenen Chlorwasserstoff. Nach 1 Stde. fügt man 80 ccm absol. Benzol hinzu und leitet weiter ein, bis eine klare Lösung entstanden ist (ca. 45 Min.). Nach dem Abziehen des Benzols i. Vak. geht zunächst nicht umgesetzte Thioglykolsäure bei 106–108°/13 Torr über. Beim mehrmaligen Fraktionieren des Restes an der Ölspitze erhält man 8.4 g (45% d. Th.) IX als zähes, schwach gelbes Öl vom Sdp.<sub>0.1</sub> 134°; leicht löslich in Methanol, Äther und Benzol, schwer in Wasser.



Spaltung mit 2n methanol. KOH: 4.7 g (0.02 Mol) IX werden unter Rühren zu 40 ccm 2n methanol. KOH gegeben, wobei unter Gelbfärbung ein Niederschlag ausfällt. Nach dem Absaugen und Nachwaschen mit wenig Methanol erhält man 2.9 g (73% d. Th.) des farblosen Kaliumsalzes des Oxalessigsäure-dimethylesters vom Schmp. 215°. Dieses lässt sich durch Ansäuern einer wässrigen Lösung, Ausäthern und Versetzen mit wässrig-methanol. Kupferacetat-Lösung in das hellgrüne Kupfersalz umwandeln. Aus Methanol glänzende grüne Nadeln vom Schmp. 214–215°<sup>8</sup>.

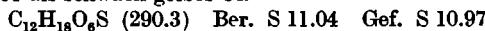
$\alpha$ -[Carbomethoxy-methylmercapto]-fumarsäure-dimethylester (XI): In eine Lösung von 16 g (0.1 Mol) Oxalessigsäure-dimethylester in 27.6 g (0.3 Mol)

<sup>7</sup>) R. Andreusch, Ber. dtsch. chem. Ges. **12**, 1385 [1879]; s. a. P. Claesson, ebenda **14**, 412 [1881]; J. Ginsburg u. S. Bondzynski, ebenda **19**, 116 [1886].

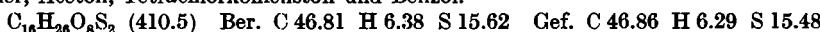
<sup>8</sup>) W. Wislicenus u. A. Grossmann, Liebigs Ann. Chem. **277**, 375 [1893].

wasserfreier Thioglykolsäure leitet man unter Eiskühlung während  $2\frac{1}{2}$  Stdn. trockenen Chlorwasserstoff, fügt am anderen Tag 120 ccm absol. Methanol hinzu und leitet weiter Chlorwasserstoff bis zur Sättigung ein. Nach 24 stdg. Stehenlassen wird Methanol und Thioglykolsäureester im Wasserstrahlvak. abgezogen und der Rückstand an der Ölspume fraktioniert. XI geht als zähes gelbes Öl bei  $148^\circ/0.03$  Torr über<sup>1)</sup>. Ausb. 7.1 g (29% d. Th.); lässt sich nach der früher gegebenen Vorschrift<sup>1)</sup> mit 2 n methanol. Kalilauge in 3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-dimethylester vom Schmp.  $111^\circ$  überführen.

$\alpha,\alpha$ -Bis-[carbäthoxy-methylmercapto]-bernsteinsäure-diäthylester (Ia):  
a) Aus Oxalessigester und Thioglykolsäure: In ein Gemisch von 47 g (0.25 Mol) Oxalessigsäure-diäthylester und 46 g (0.5 Mol) wasserfreier Thioglykolsäure leitet man unter Eiskühlung 1 Stde. trockenen Chlorwasserstoff, lässt 5 Tage bei Raumtemperatur stehen und leitet dann bei  $130^\circ$  während 3 Stdn. erneut HCl ein. Nach dem Versetzen mit 210 ccm absol. Äthanol wird nochmals unter Kühlung mit Chlorwasserstoff gesättigt, 3 Tage stehengelassen und i. Vak. bei tiefer Temperatur eingedampft. Nach Entfernung von 23 g nicht umgesetzten Oxalessigesters bei  $56-58^\circ/0.05$  Torr erhält man durch wiederholte Fraktionierung an der Ölspume bei  $137^\circ/0.05$  Torr 14.1 g (39% d. Th., bez. auf umgesetzten Oxalessigester)  $\alpha$ -[Carbäthoxy-methylmercapto]-fumarsäure-diäthylester als schwach gelbes Öl.

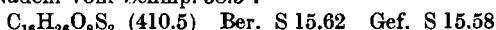


Anschließend gehen bei  $198^\circ/0.01$  Torr 9.8 g (19% d. Th.) Ia ebenfalls als schwach gelbes Öl über, das nach mehrtätigem Stehenlassen und Anreiben kristallisiert; aus 50-proz. Alkohol oder Petroläther farblose Nadeln vom Schmp.  $38.5^\circ$ . Leicht löslich in Alkohol, Äther, Aceton, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol.

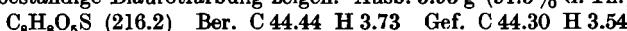


b) Aus Acetylendicarbonsäure-diäthylester und Thioglykolsäure-äthylester: Das wie früher<sup>1)</sup> durch sorgfältige Fraktionierung erhaltene schwach gelbe Öl kristallisierte bei längerem Stehenlassen und Anreiben oder durch Animpfen. Aus 50-proz. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp.  $38.5^\circ$  mit dem oben erhaltenen Produkt.

c) Aus  $\alpha$ -[Carbäthoxy-methylmercapto]-fumarsäure-diäthylester und Thioglykolsäure-äthylester: Zu einem Gemisch von 8.8 g (0.3 Mol)  $\alpha$ -[Carbäthoxy-methylmercapto]-fumarsäure-diäthylester und 4 g (0.33 Mol) Thioglykolsäure-äthylester werden 5 Tropfen Piperidin gegeben; tags darauf wird 8 Stdn. auf dem sied. Wasserbad erhitzt, in Benzol aufgenommen, gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Benzols erhält man bei  $198^\circ/0.01$  Torr 8.5 g (69% d. Th.) Ia als schwach gelbes Öl, das erst bei längerem Aufbewahren und Anreiben kristallisiert. Aus 50-proz. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp.  $38.5^\circ$ .



3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-dimethylester: Zu einer Lösung von 7.1 g (0.02 Mol) I in 360 ccm Methanol gibt man unter Röhren 90 ccm 10-proz. methanol. Kalilauge und gießt nach wenigen Minuten in verd. Salzsäure. Der farblose Niederschlag gibt aus Alkohol farblose verfilzte Nadeln vom Schmp.  $111^\circ$ , die mit Eisen(III)-chlorid eine beständige Blaurotfärbung zeigen. Ausb. 3.95 g (91.5% d. Th.).



3-Hydroxy-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-diäthylester: Darst. wie oben; aus 8.2 g (0.02 Mol) Ia werden 4.3 g (88% d. Th.) des Diäthylesters erhalten. Aus 50-proz. Alkohol farblose Nadeln vom Schmp.  $69^\circ$ . Mit Eisen(III)-chlorid beständige Blaurotfärbung.

