

mit konz. Ammoniak unter Eiskühlung ein hellgrauer, voluminöser Niederschlag gefällt; Ausb. 2.9g (60 % d. Th.). Reinigung wie unter a). Misch-Schmp. mit dem Tetrahydrochlorid von a) 225 – 230° (Zers.).

$C_{26}H_{20}N_6S_2 \cdot 4 HCl$ (626.4) Ber. C 49.85 H 3.86 N 13.42 S 10.24 Cl 22.64
Gef. C 50.38 H 4.20 N 13.63 S 10.12 Cl 22.34

Tetrakis-p-nitro-benzal-Verbindung: 1.2 g *Base IX* (0.0025 Mol) und 1.5 g *p-Nitro-benzaldehyd* (0.01 Mol) werden in je 50ccm absol. Äthanol gelöst und zusammen 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, wobei ein gelbroter Niederschlag ausfällt; Ausb. 1.4g (55.3 % d. Th.). Aus Dimethylformamid/verd. Äthanol erhält man ein mikrokristallines Pulver, das nach vorhergehendem Sintern bei 223 – 225° schmilzt.

$C_{54}H_{32}O_8N_{10}S_2$ (1013.0) Ber. N 13.83 Gef. N 13.75

KARL-DIETRICH GUNDERMANN

Über Mercapto-acrylsäure-Derivate, III. Mitteil.¹⁾

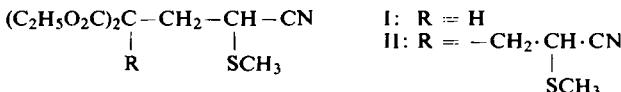
SYNTHESEN MIT α -ALKYLMERCAPTO-ACRYLNITRILEN

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)
(Eingegangen am 12. Oktober 1956)

Malonsäure-diäthylester, Acetessigester sowie Blausäure werden mit α -Alkylmercapto-acrylnitrilen im Sinne von Cyanäthylierungsreaktionen umgesetzt. Die Darstellung der α -Methylmercapto- β -[antipyril-(4)]-propionsäure wird beschrieben.

Nachdem sich gezeigt hatte, daß α -Alkylmercapto-acrylnitrile recht glatt Ammoniak, Bromwasserstoff¹⁾ und Mercaptan²⁾ zu addieren vermögen, wurde untersucht, ob auch Verbindungen mit reaktionsfähiger Methylengruppe an das C-C-Doppelbindungssystem der monomeren Alkylmercapto-acrylnitrile angelagert werden konnten, um so Zwischenprodukte für weitere Synthesen zu erhalten.

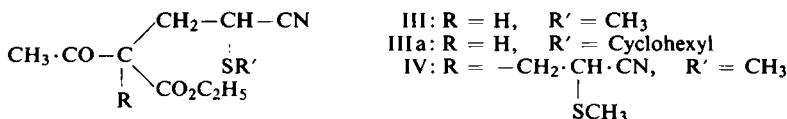
Malonsäure-diäthylester ging in der Tat mit α -Methylmercapto-acrylnitril in Gegenwart von etwas Natriummethylat Michael-Addition ein, wobei als Hauptprodukt (43 % d. Th.) die Verbindung I, daneben (23 % d. Th.) II entstanden:



Hydrolyse von I führte unter Decarboxylierung zu α -Methylmercapto-glutarsäure. Analog reagierte Acetessigsäure-äthylester mit α -Methylmercapto-acrylnitril zu III und IV:

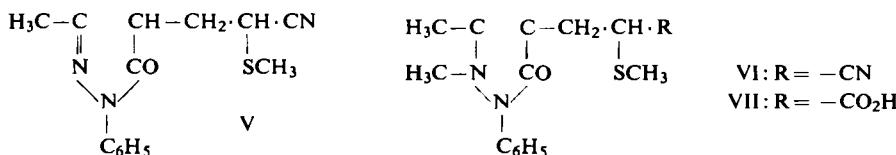
¹⁾ II. Mitteil.: K.-D. GUNDERMANN und R. THOMAS, Chem. Ber. 89, 1263 [1956].

²⁾ Diplomarb. R. THOMAS, Münster 1956.



Entsprechende Umsetzungsprodukte wurden aus α -Cyclohexylmercapto-acrylnitril und Acetessigester dargestellt, wobei jedoch das IV analoge Di-substitutionsprodukt noch nicht völlig frei von Monosubstitutionsprodukt gewonnen werden konnte. Es dürfte möglich sein, die eben beschriebenen Additionsreaktionen durch geeignete Variation der Versuchsbedingungen (vgl. l. c.³⁾) so zu lenken, daß im wesentlichen nur das jeweilige Monosubstitutionsprodukt entsteht.

Von Interesse erschien es, III in ein Antipyrin-Derivat zu überführen, welches in 4-Stellung den α -Methylmercapto-propionsäure-Rest enthielt, weil in letzter Zeit Thioäther-Gruppierungen wegen ihrer pharmakologischen Effekte Beachtung finden⁴⁾. III ergab mit Phenylhydrazin in guter Ausbeute das entsprechende 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-Derivat (V). Es war aber zu erwarten, daß bei der üblichen Methylierung von V zum Antipyrin-Derivat nicht nur am N-Atom 2 des Pyrazolon-Ringes, sondern



auch am Schwefel-Atom der Thioäthergruppe (in letzterem Falle zum Dimethylsulfonium-Salz) eine Methylgruppe eintreten würde. Um daher ein definiertes Produkt zu erhalten, setzte man III mit symm. Methylphenylhydrazin um und verseifte das nicht kristallin zu gewinnende Nitril VI weiter zur α -Methylmercapto- β -[antipyryl-(4)]-propionsäure (VII). Diese ließ sich leicht reinigen, denn sie kristallisierte beim Ansäuern ihrer alkalischen Lösung mit Essigsäure erst bei einem p_H -Wert von etwa 3 aus, während die bei der Darstellung anfallenden dunklen amorphen Produkte schon bei neutraler Reaktion weitgehend unlöslich waren*).

Es wurde ferner die Addition von Blausäure an α -Benzylmercapto-acrylnitril versucht. Arbeitete man dabei ohne Lösungsmittel unter Verwendung katalytischer Mengen von Kaliumcyanid, Natriummethylat oder Piperidin, so waren die Ausbeuten an Benzylmercapto-bernsteinsäure-dinitril nur sehr gering (um 5% d. Th.).

Ließ man aber äquimolare Mengen Blausäure und α -Benzylmercapto-acrylnitril in Dimethylformamid bei 80–90° mit Triäthylamin als Katalysator reagieren⁵⁾, so erhielt man Benzylmercapto-bernsteinsäure-dinitril in einer Ausbeute von über 50% d. Theorie.

Dem MINISTERIUM FÜR WIRTSCHAFT UND VERKEHR DES LANDES NORDRHEIN-WESTFALEN danke ich für die Förderung dieser Arbeit.

³⁾ A. D. CAMPBELL und I. D. R. STEVENS, J. chem. Soc. [London] 1956, 959.

4) vgl. z.B. O. ZIMA, F. v. WERDER und R. HOTOVY, *Anaesthetist* 3, 244 [1954]; C. 1955, 7721; A. MOORADIAN, E. J. LAWSON und C. M. SUTER, C. A. 1951, 8564.

*) Die FARBENFABRIKEN BAYER, Elberfeld, haben freundlicherweise die pharmakologische Untersuchung des neuen Antipyrrin-Derivates übernommen.

5) analog dem Verfahren von R. L. HEIDER und R. L. WALKER, C. 1956, 4566.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α-Methylmercapto-γ,γ-dicarbäthoxy-butyronitril (I) und α,α'-Bis-methylmercapto-γ,γ-dicarbäthoxy-pimelonitril (II): Zu 16.0 g frisch dest. Malonsäure-diäthylester, die mit 0.32 g NaOCH₃ versetzt waren, ließ man 9.9 g *α-Methylmercapto-acrylnitril*¹⁾ — unmittelbar nach der Herstellung aus dessen Dimerem — unter Rühren zugetropfen, wobei die Temperatur durch gelegentliche Außenkühlung auf etwa 40° gehalten wurde. Man ließ über Nacht stehen, nahm in Äther auf, wusch die äther. Lösung mit verd. Essigsäure und mit Wasser und trocknete mit Natriumsulfat. Das nach Abdampfen des Äthers verbleibende Öl ergab bei der Fraktionierung 3.5 g Malonester, 11.2 g (43% d.Th.) I vom Sdp._{0.2} 128—131° und 4.2 g (23% d.Th.) II vom Sdp._{0.01} 176—180°. II kristallisierte nach kurzem Stehenlassen bei Zimmertemperatur.

I wurde zur Analyse zweimal rektifiziert. Sdp._{0.2} 120—121°, n_D^{20} 1.4700.

$C_{11}H_{17}O_4NS$ (259.3) Ber. C 50.95 H 6.61 N 5.40 S 12.36

Gef. C 50.47 H 6.70 N 5.70 S 12.67

Farbloses, schwach nach Methylmercaptan riechendes Öl, mischbar mit den gebräuchlichen Lösungsmitteln außer Petroläther.

II wurde zweimal aus wenig Äthanol, danach aus Benzin (Sdgr. 60—80°) umkristallisiert. Schmp. 74—75°.

$C_{15}H_{22}O_4N_2S_2$ (358.5) Ber. C 50.26 H 6.19 N 7.82 S 17.89

Gef. C 50.01 H 6.51 N 8.08 S 17.10

α-Methylmercapto-glutarsäure: 9.45 g I wurden durch 5stdg. Erhitzen mit 100 ccm Eisessig-konz. Salzsäure (1:1) auf dem Dampfbade hydrolysiert. Der nach Eindampfen der Lösung i. Vak. verbleibende rotviolette Rückstand wurde mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers destillierte man die *α-Methylmercapto-glutarsäure* über, Sdp._{0.01} 172—173°, Ausb. 5.4 g (87% d.Th.). Das bald kristallisierende Produkt wurde aus wenig Benzol umkristallisiert. Schmp. 78—79°.

$C_6H_{10}O_4S$ (178.2) Ber. C 40.44 H 5.66 S 17.99 Äquiv.-Gew. 89.1

Gef. C 40.87 H 5.34 S 17.63 Äquiv.-Gew. 88.0

α-Methylmercapto-γ-carbäthoxy-δ-keto-capronitril (III) und α,α'-Bis-methylmercapto-γ-acetyl-γ-carbäthoxy-pimelonitril (IV): 13.0 g Acetessigsäure-äthylester, 0.26 g NaOCH₃ und 8.5 g frisch dest. *α-Methylmercapto-acrylnitril* wurden unter den für I und II beschriebenen Bedingungen umgesetzt. Die Aufarbeitung ergab neben 3.9 g Acetessigester 9.8 g (50% d.Th.) III, Sdp._{0.2} 121—124°, und 2.2 g (15% d.Th.) IV, Sdp._{0.01} 178—182°.

Zur Analyse wurde III zweimal rektifiziert. Sdp._{0.2} 115—116°, n_D^{20} 1.4861.

$C_{10}H_{15}O_3NS$ (229.3) Ber. C 52.38 H 6.59 N 6.11 S 13.98

Gef. C 52.34 H 6.58 N 6.41 S 13.85

Mischbar mit allen üblichen Lösungsmitteln außer Petroläther und Benzin. FeCl₃-Reaktion: rotviolett.

IV wurde als sehr zähflüssiges Öl erhalten, welches nur schwer durch Destillation von III zu trennen war und auch bisher nicht kristallisierte. Sdp._{0.03} 192—195°.

$C_{14}H_{20}O_3N_2S_2$ (328.4) Ber. C 51.19 H 6.14 N 8.53 Gef. C 51.33 H 6.49 N 8.82

Löslichkeitseigenschaften wie III.

Die Darstellung von III und IV kann auch in äthanolischer Lösung vorgenommen werden (vgl. folgende Vorschrift für IIIa).

α-Cyclohexylmercapto-γ-carbäthoxy-δ-keto-capronitril (IIIa): Zu einer Lösung von 0.2 g Natrium in 50ccm absol. Äthanol gab man 15.6g *Acetessigsäure-äthylester* und ließ dann unter Rühren 16.7g frisch dest. *α-Cyclohexylmercapto-acrylnitril*¹⁾ zutropfen, wobei die Temp. des Gemisches auf ca. 46° anstieg. Man ließ über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, versetzte mit 1 ccm Eisessig und dampfte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wurde mit Wasser und Äther aufgenommen, die äther. Schicht 1mal mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Die zweimalige Fraktionierung des Äther-Rückstandes ergab 12.9g (44% d. Th.) *IIIa*, *Sdp.*_{0.01} 145–154°, neben ca. 5g bei 230–240° (Bad)/0.01 Torr übergehenden Produktes. *IIIa* wurde nochmals rektifiziert. *Sdp.*_{0.01} 151–153°, *n*_D²⁰ 1.4972.

$C_{15}H_{23}O_3NS$ (297.4) Ber. S 10.78 OC₂H₅ 15.15 Gef. S 10.55 OC₂H₅ 15.28

Löslichkeitseigenschaften wie *III*, jedoch besser löslich in Benzin.

1-Phenyl-3-methyl-4-[β-methylmercapto-β-cyan-äthyl]-pyrazolone-(5) (V): Eine Mischung von 12.3g *III* und 5.58g reinem *Phenylhydrazin* wurde 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Der orangefarbene zähe Sirup wurde in Essigester gelöst und durch vorsichtige Zugabe von Petroläther kristallines Verhalten. Ausb. 81% d. Theorie. Nach Umkristallisieren aus Benzol Schmp. 133–134°.

$C_{14}H_{15}ON_3S$ (273.3) Ber. C 61.51 H 5.53 S 11.73 Gef. C 61.73 H 5.83 S 11.57

Leicht löslich in Methanol, Äthanol, Essigester und Benzol, schwer löslich in Wasser, kaltem Benzol und Äther.

α-Methylmercapto-β-[antipyryl-(4)]-propionsäure (VII): 21.40g *III* wurden mit 10.1g frisch dest. *symm. Methylphenylhydrazin* 3 Stdn. auf dem Dampfbad, danach 2 Stdn. im Ölbad auf 130–140° erhitzt. Das sirupöse rohe *VI* wurde anschließend 4 Stdn. mit 200ccm 20-proz. Salzsäure auf dem Dampfbad hydrolysiert. Man dampfte die Salzsäure i. Vak. ab und löste den Rückstand in 250 ccm *n* NaOH. Auf Zugabe von Eisessig zu der dunkelbraunen Lösung bis zum *pH*-Wert 7 erfolgte Abscheidung amorpher, dunkler Flocken. Man säuerte weiter an bis zum *pH*-Wert 3–4, filtrierte und brachte aus der nun hellgelben Lösung durch Animpfen und Reiben *VI* zur Kristallisation. Ausb. 12.4g (49% d. Th.). Nach 2maligem Umkristallisieren aus 50-proz. wäßrigem Methanol Schmp. 184–185° (korrig.).

$C_{15}H_{18}O_3N_2S$ (306.4) Ber. C 58.80 H 5.92 N 9.14 S 10.46

Gef. C 58.88 H 6.10 N 8.86 S 10.26

Leicht löslich in Natronlauge, heißer verd. Salzsäure, heißem Methanol, schwerlöslich in Wasser, Äther und Chloroform.

Benzylmercapto-bernsteinsäure-dinitril: Man ließ eine Mischung von 2.0g wasserfreier *Blausäure* und 11.7g frisch dest. *α-Benzylmercapto-acrylnitril*⁶⁾ langsam unter Schütteln zu einem auf 80–90° erwärmten Gemisch von 5g Dimethylformamid und 1.5g Triäthylamin tropfen; danach erwärmte man noch 40 Min. weiter. Die Fraktionierung des dunklen Reaktionsproduktes ergab 7.1g (57% d. Th.) rohes *Benzylmercapto-bernsteinsäure-dinitril*, *Sdp.*_{0.01} 168–178°. Zur Analyse wurde zweimal rektifiziert, *Sdp.*_{0.01} 150–152° unter geringer Zersetzung.

$C_{11}H_{10}N_2S$ (202.3) Ber. S 15.85 Gef. S 16.38

Gelbliches, nach Benzylmercaptan riechendes Öl. Die Hydrolyse ergab Benzylmercapto-bernsteinsäure vom Schmp. 189–190° (korrig.); keine Schmp.-Depression mit einem auf anderem Wege⁷⁾ gewonnenen Vergleichspräparat.

6) K.-D. GUNDERMANN, *Chem. Ber.* **88**, 1432 [1955].

7) Durch Addition von Benzylmercaptan an Maleinsäure-anhydrid in wäßrig-alkalischer Lösung entsprechend dem Verf. von W. B. CHILCOTE, C. A. 1953, 4363.