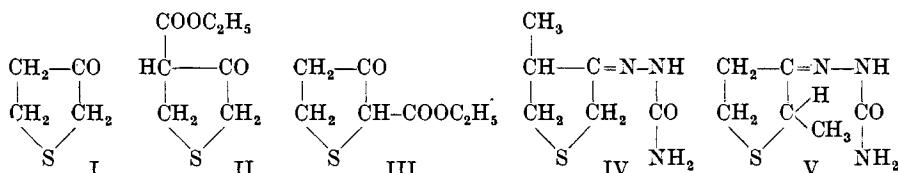


14. Über Thiophanverbindungen II

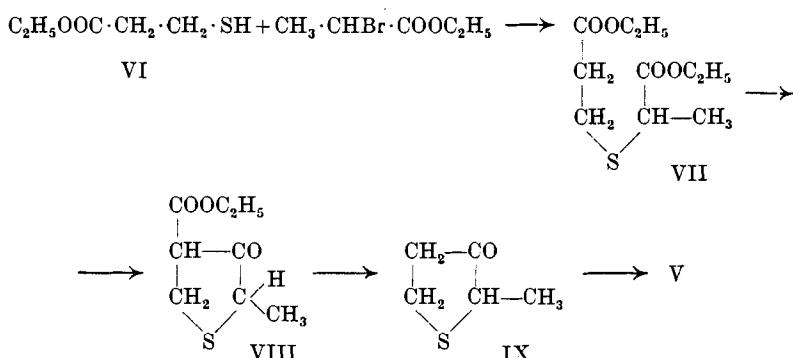
von P. Karrer und H. Schmid.

(21. XII. 43.)

In einer früheren Arbeit¹⁾ haben wir die Synthese des Thiophan-3-ons (I) ausgehend vom Thiophan-3-on-carbonsäure-äthylester beschrieben. Es konnte damals nicht entschieden werden, welche der beiden Formeln II oder III diesem Ester zukommt oder ob es sich um ein Gemisch der beiden Isomeren handelt. Dieser Ester liess sich über sein Natriumsalz mit Methyljodid methylieren. Das Methylierungsprodukt ergab nach durchgeföhrter Ketonspaltung ein Keton, welches ein einheitliches Semicarbazon vom Smp. 192,5—193,5° bildete und das je nach der Struktur des Ausgangsesters die Konstitution eines 2- oder 4-Methylthiophan-3-ons besitzen musste (V oder IV).



Im Zusammenhang mit unseren weiteren synthetischen Arbeiten auf diesem Gebiet war es zunächst notwendig, die Frage nach der Struktur dieses Methylierungsproduktes eindeutig zu klären. Aus diesem Grunde haben wir die Synthese des 2-Methylthiophan-3-ons IX auf folgendem, eindeutigem, durch die Formeln VI—IX gekennzeichneten Wege durchgeföhrert:



¹⁾ Helv. 27, 116 (1944).

Ausgehend vom bisher noch nicht beschriebenen β -Mercapto-propionsäure-äthylester (VI), der sich aus β -Mercapto-propionsäure, absolutem Alkohol und Schwefelsäure in einer Kohlendioxyd-Atm. leicht gewinnen lässt, wurde durch Kondensation mit α -Brom-propionsäure-äthylester mit 82,5-proz. Ausbeute der Sulfid- α -propionsäure- β -propionsäure-diäthylester (VII) dargestellt. Im Gegensatz zu der früheren Arbeitsweise, wobei wir von der Thioglykolsäure ausgingen und diese in wässriger Lösung umsetzten, haben wir hier die Reaktion über die Ester in einer absolut äthylalkoholischen Lösung durchgeführt, um Schwierigkeiten, die durch den schwächer sauren Charakter der SH-Gruppe in der β -Mercapto-propionsäure entstehen könnten, zu vermeiden. In absolut ätherischer Lösung liess sich bei Verwendung von Natriumamid als Kondensationsmittel der Sulfid- α -propionsäure- β -propionsäure-diäthylester (VII) in glatter Reaktion zu einem cyclischen β -Ketosäure-ester umsetzen. Da dieser mit einer Eisen(III)-chloridlösung eine starke Farbreaktion gibt, muss ihm die Konstitution VIII zukommen. Dieser Ester stellt ein leicht gelbliches Öl dar und besitzt wie alle Verbindungen dieser Reihe einen unangenehmen Geruch. Behandelt man den 2-Methylthiophan-3-on-4-carbonsäure-äthylester (VIII) mit 10-proz. wässriger Schwefelsäure, so tritt Ketonspaltung ein und man erhält in recht guter Ausbeute das ölige 2-Methylthiophan-3-on (IX). Dessen Semicarbazone schmilzt bei 183—184° und gibt auch mit dem aus dem Methyllierungsprodukt des Thiophan-3-on-carbonsäure-esters erhaltenen Semicarbazone vom Smp. 192,5—193,5° eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung. Dadurch ist bewiesen, dass das bei dieser Methyllierung gebildete Produkt des 4-Methylthiophan-3-on darstellt und sich vom Thiophan-3-on-4-carbonsäure-ester der Formel II ableitet. Der durch Cyclisierung von Sulfid-essigsäure- β -propionsäure-diäthylester erhaltene Thiophan-3-on-carbonsäure-ester stellt aber, wie wir schliesslich noch durch weitere Versuche beweisen konnten, eine Mischung der beiden isomeren Formen II und III dar. Dies ergibt sich daraus, dass bei der Einwirkung von Phenylhydrazin auf dieses Gemisch zwei isomere Phenylhydrazone vom Smp. 141,5—142,5° und Smp. 167° entstehen. Mengenmässig überwiegt das niedrig-schmelzende Isomere bei weitem. Trennungsversuche des Gemisches der beiden Thiophan-3-on-carbonsäure-ester in die isomeren Formen erscheinen wenig erfolgversprechend, da sie sich in ihren physikalischen Eigenschaften sehr wenig unterscheiden.

Experimenteller Teil.

β -Mercapto-propionsäure-äthylester.

17,7 g trockene β -Mercapto-propionsäure wurden mit 200 cm³ absolutem Alkohol und 1 cm³ konz. Schwefelsäure unter Durchleiten eines Kohlendioxydstromes 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Versetzen mit 2,5 g gepulvertem, wasserfreiem Natriumcarbonat wurde der Alkohol durch einen Widmer-Aufsatz entfernt. Zum Rückstand

setzte man in Kohlendioxydatmosphäre wenig Salzsäure-haltiges Wasser und peroxydfreien Äther, wusch hierauf den Äther mit einer Bicarbonatlösung und mit wenig Wasser, trocknete und destillierte das Lösungsmittel vorsichtig ab. Der erhaltene ölige Rückstand wurde bei 20 mm Druck fraktioniert. Der β -Mercapto-propionsäure-äthylester hatte unter 20 mm Druck den Siedepunkt 77,5°. Sehr geringer Vor- und Nachlauf. Ausbeute 17,7 g, d. h. 79,1% der Theorie.

$C_5H_{10}O_2S$ Ber. C 44,75 H 7,51%
(134,19) Gef. „, 44,67 „, 7,70%

Sulfid- α -propionsäure- β -propionsäure-diäthylester.

Zu einer eiskalten Lösung von 2,57 g Natrium in 50 cm³ absolutem Alkohol gab man unter Durchleiten eines reinen Stickstoffstromes 15,0 g Mercapto-propionsäure-äthylester. Nun wurde auf -15° gekühlt, unter häufigem Umschütteln 20,3 g Brom-propionsäure-äthylester langsam zutropfen gelassen und schliesslich noch mit wenigen cm³ absolutem Alkohol nachgespült. Unter Umschütteln liess man eine Stunde bei 15° stehen und beendigte schliesslich die Reaktion durch 1½-stündiges Erhitzen zum Sieden. Nun wurde der Alkohol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit wenig verdünnter Salzsäure schwach angesäuert, Wasser zugefügt und mit Äther ausgeschüttelt. Den Äther behandelte man mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und mit wenig Wasser, trocknete über Natriumsulfat und verdampfte das Lösungsmittel. Der Sulfid- α -propionsäure- β -propionsäure-diäthylester besitzt den Sdp. 149—153° unter 10,5 mm Druck. Vor- und Nachlauf waren praktisch nicht vorhanden. Ausbeute 21,6 g (82,5% der Theorie).

$C_{10}H_{18}O_4S$ Ber. C 51,26 H 7,75 S 13,68%
(234,31) Gef. „, 51,28; 51,11 „, 8,20; 7,94 „, 13,83%

2-Methyl-thiophan-3-on-4-carbonsäure-äthylester.

Zu 6,4 g fein gepulvertem Natriumamid in 70 cm³ absolutem Äther wurde zunächst etwa ein Viertel einer Lösung von 19 g Sulfid- α -propionsäure- β -propionsäure-diäthylester in 40 cm³ absolutem Äther unter mechanischem Rühren und Wasserausschluss zutropfen gelassen. Durch Erwärmen auf 40—50° (Badtemperatur) brachte man die Reaktion in Gang. Danach wurde der Rest der Lösung langsam zutropfen gelassen und das Gemisch bei derselben Temperatur noch 3 Stunden weitergerührt. Nach dem Stehen über Nacht zersetzen wir mit Eis und 11 cm³ Eisessig, sättigten mit Kochsalz und schüttelten mit reinem Äther aus. Die ätherische Lösung wusch man darauf mit wenig gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser, trocknete und destillierte das Lösungsmittel ab. Der ölige Rückstand wurde bei 11 mm Druck der fraktionierten Destillation unterworfen. Das gesuchte Produkt hatte bei 11 mm den Siedepunkt 123—130°. Ausbeute 7,4 g (48,5% der Theorie).

Zur Analyse wurde der 2-Methyl-thiophan-3-on-4-carbonsäure-äthylester nochmals fraktioniert und unter 9 mm Druck bei 125—128° (Luftbadtemperatur) überdestilliert. Eine wässriger-alkoholische Lösung dieses Esters gab mit einem Tropfen einer verdünnten Eisen(III)-chloridlösung eine starke rotviolette Färbung.

$C_8H_{12}O_3S$ Ber. C 51,04 H 6,43 S 17,03 OC_2H_5 23,94%
(188,24) Gef. „, 50,65; 50,77 „, 6,44; 6,70 „, 17,36 „, 23,12%

2-Methyl-thiophan-3-on.

3,0 g 2-Methyl-thiophan-3-on-4-carbonsäure-äthylester wurden unter Rückfluss 3 Stunden mit 25 cm³ 10-proz. wässriger Schwefelsäure gekocht. Nach dem Abkühlen sättigte man mit Kochsalz und schüttelte öfters mit wenig reinem Äther aus. Die ätherische Lösung wurde mit etwas Wasser, wenigen cm³ gesättigter Natriumbicarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und schliesslich der Äther langsam abdestilliert. Das erhaltene Öl hat man im Kugelröhren bei 90—100° (Luftbadtemperatur) und 11 mm Druck fraktioniert destilliert. Ausbeute 1,5 g 2-Methyl-thiophan-3-on, das sind 81,0% der berechneten Menge. Leicht gelb gefärbtes Öl von unangenehmem Geruch.

C_5H_8OS Ber. C 51,69 H 6,94%
(116,18) Gef. „, 51,88 „, 6,96%

Das daraus mittels Semicarbazid-acetat erhaltenen Semicarbazone schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Wasser bei 183—184° unter Zersetzung. Im Gemisch mit dem bei 192,5—193,5° schmelzenden Semicarbazon, das aus dem Thiophan-3-on-carbonsäure-äthylester und Methyljodid erhalten worden war, trat deutliche Erniedrigung des Schmelzpunktes ein (178°).

$C_6H_{11}ON_3S$ Ber. C 41,60 H 6,40 N 24,26%
(173,23) Gef. „ 41,58 „ 6,16 „ 23,72%

Phenylhydrazone der isomeren Thiophan-3-on-carbonsäure-äthylester.

Ein Gemisch von 3,70 g Thiophan-3-on-carbonsäure-ester, 2,38 g frisch destilliertem Phenylhydrazin und 4 Tropfen Eisessig wurden 2 Stunden auf 100—105° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Erkalten verrieb man das Reaktionsgemisch mit Methanol und saugte nach längerem Stehen im Eisschrank die erhaltenen Krystalle ab: Fraktion A, 2,529 g, Smp. 120—126°. Aus der Mutterlauge erhielt man nach dem Einengen weitere 0,799 g Phenylhydrazen (Fraktion B). Nach dem Auskochen der Restlösung mit Norit wurde weiter eingedampft, doch traten dann nur noch dunkel gefärbte Harze auf.

Aufarbeitung der Fraktion A: Nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol zeigten die fast farblosen, mikroskopisch einheitlich aussehenden Krystalle einen noch unscharfen Smp. von 137—139°. Sie wurden mit Äther ausgekocht, die Lösung von den geringen unlöslichen Anteilen abfiltriert, 2—3 Minuten krystallisiert gelassen, abermals abgegossen und eingeengt. Nach dem Stehen im Eisschrank haben wir die körnigen Krystalle abgesaugt und noch zweimal aus Äther umgelöst. Smp. 141,5—142,5° unter geringer Zersetzung. (Dieselbe Probe schmolz nach dem Wiedererstarren ab 130°.) Dieselben farblosen Krystalle konnten auf die gleiche Weise auch aus den Mutterlaugen von A erhalten werden.

Aufarbeitung der Fraktion B: Man nahm sie in warmem Methanol auf und saugte vom Ungleisten ab: 0,219 g, Smp. 152—154°. Diese Fraktion wurde nunmehr bis zum konstanten Smp. 167° (unter Zersetzung) aus reinem Aceton umgelöst. Es ist noch zu bemerken, dass sich beide Stoffe nicht ohne leichte Zersetzung umlösen, ebenso konnten sie nicht im Hochvakuum sublimiert werden.

$C_{13}H_{16}O_2N_2S$ Ber. C 59,06 H 6,10 N 10,60%
Smp. 141,5—142,5° Gef. „ 58,98 „ 6,12 „ 10,83%
(264,34)
 $C_{13}H_{16}O_2N_2S$ Ber. C 59,06 H 6,10 N 10,60%
Smp. 167° Gef. „ 59,17 „ 5,76 „ 10,77%
(264,34)

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

15. Über Thiophanverbindungen III¹⁾

von H. Schmid.

(21. XII. 43.)

In weiterer Verfolgung unserer Arbeiten in der Thiophangruppe, besonders über Derivate des Thiophanons-(3), haben wir uns in der vorliegenden Untersuchung mit der Synthese des 2-[4'-Methoxybutyl]-thiophan-3-ons (Formel X) und einer Reihe von Derivaten dieser Verbindung beschäftigt.

¹⁾ II. Abhandlung siehe P. Karrer und H. Schmid, Helv. 27, 124 (1944).