

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⁾

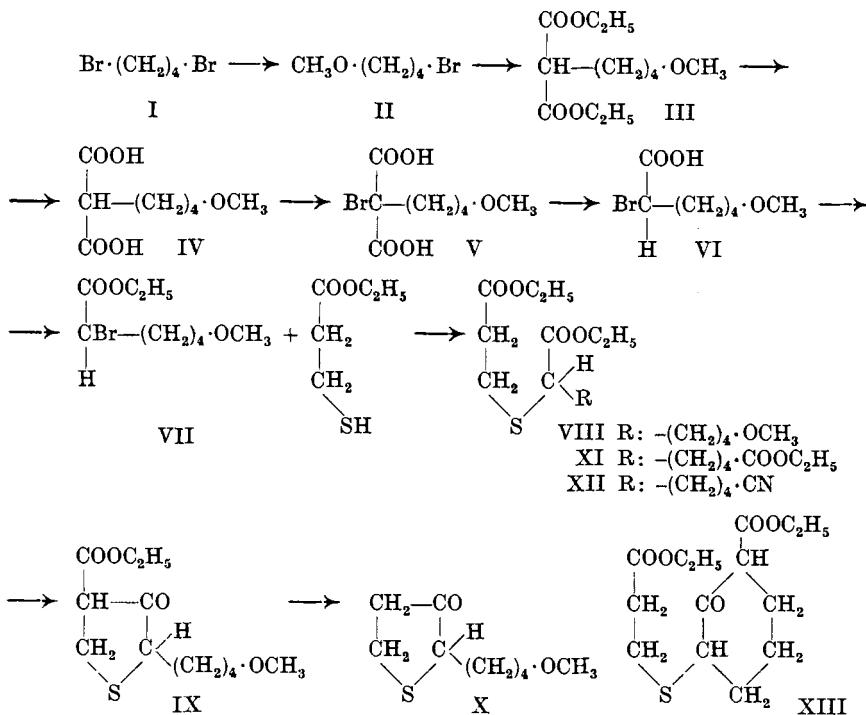
von H. Schmid.

(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).

Der Weg, den wir zum Aufbau dieser Verbindungen einschlugen, lässt sich durch folgende Formeln wiedergeben:



Analog der Synthese des 2-Methylthiophan-3-ons¹⁾ wurde wiederum ein α -Bromcarbonsäure-ester (VII) mit dem β -Mercapto-propionsäure-ester zum Umsatz gebracht. Als Bromkomponente haben wir zunächst den 2-Brom-6-methoxy-capronsäure-äthylester (VII) ausgesucht.

Den 2-Brom-6-methoxy-n-capronsäure-ester (VII) haben wir durch eine Malonestersynthese aufgebaut, denn bei der direkten Bromierung der 5-Methoxy-n-valeriansäure wurde die Methoxylgruppe zum grossen Teil abgespalten. Das als Ausgangsmaterial dienende 1,4-Dibrombutan (I) haben wir nach dem schönen Verfahren von *Hunsdiecker*²⁾ aus dem Di-silbersalz der Adipinsäure dargestellt. Die Ausbeute liess sich durch Abänderung der Reaktionsbedingungen auf 58 % steigern. Das mit unterschüssigem Natrium-methylat entstehende 1-Brom-4-methoxybutan (II) liess sich vom Ausgangsmaterial und dem als Nebenprodukt entstandenen 1,4-Dimethoxybutan nur durch mehrfache Destillation über eine *Widmer*-Kolonne trennen. Es war zu Beginn dieser Arbeit noch unbekannt.

¹⁾ Vgl. *Helv.* **27**, 124 (1944).

²⁾ B. 75, 291 (1942). Vgl. auch Lüttringhaus und Schade, B. 74, 1567 (1941).

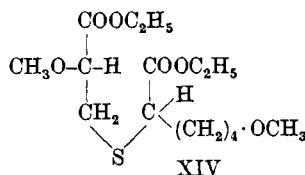
Um den Bromäther bei der folgenden Malonestersynthese voll auszunützen, haben wir einen Überschuss von Malonester in alkoholisch-benzolischer Lösung angewendet. Der 2-Carbäthoxy-6-methoxy-capronsäure-äthylester (III) vom Sdp. 146° (8,5 mm Druck) entstand in einer 80—84-proz. Ausbeute und wurde mit starker Kalilauge zur ölichen 4-Methoxybutyl-malonsäure (IV) verseift. Diese Dicarbonsäure lässt sich mit Brom bei Raumtemperatur in Äther-Tetrachlorkohlenstoff glatt bromieren und liefert die bromierte Säure V in Form von farblosen Krystallen vom Smp. 122—123° (Zers.). Die durch Decarboxylierung bei 120—130° im Vakuum erhaltene 2-Brom-6-methoxy-capronsäure (VI) lässt sich aus einer Kugelröhre bei 124—128° und 0,08 mm destillieren. Es hat sich ergeben, dass der Ester VII in besserer Ausbeute gebildet wird, wenn man das rohe Decarboxylierungsprodukt, ohne die Säure erst zu isolieren, mit Alkohol und Schwefelsäure verkocht. Die nachfolgende Umsetzung mit dem β -Mercapto-propionsäure-ester zum Sulfid- α -[6-methoxy-capronsäure-äthylester]- β -propionsäure-äthylester (VIII) verlief erwartungsgemäss, hingegen führten Versuche, die bromierte Säure V als solche oder über ihren Ester mit der Mercaptoverbindung umzusetzen, zu uneinheitlichen Produkten. Bei der Cyclisierung zu IX traten bei Verwendung von Natriumamid in Äther oder Natriumäthylat in siegendem Benzol Schwierigkeiten auf. Recht befriedigende Resultate wurden schliesslich mit amorphem Natriumäthylat in absolutem Toluol bei 40—50° erzielt. Der in grosser Reinheit und in einer etwa 80-proz. Ausbeute anfallende 2-[4'-Methoxybutyl]-thiophan-3-on-carbonsäure-(4)-äthylester ist ein Öl und besitzt die Konstitution IX. Das Keton X entstand daraus durch saure Ketonspaltung. Sein Siedepunkt liegt bei 102—103°/0,05 mm. Längeres Kochen und zu starke Schwefelsäure sollen bei der Verseifung vermieden werden, es tritt sonst in merklichem Ausmass Dehydrierung zum entsprechenden 3-Oxy-thiophenderivat ein, das sich durch die intensive Blaufärbung einer Eisen(III)-chloridlösung zu erkennen gibt.

Die bei dieser Synthese nötigen Zwischenprodukte liessen sich in guter Ausbeute erhalten. Es ist zu erwarten, dass mit andern Ausgangsmaterialien auf dem prinzipiell gleichen Weg auch andere, 2- oder 4-substituierte Thiophan-3-on-Derivate leicht zugänglich sein werden. Überraschenderweise geben auch Sulfide vom Typus XI und XII bei der Cyclisierung Thiophanabkömmlinge, worüber von *P. Karrer* und Mitarbeiter berichtet werden wird. Die konkurrierende Bildung von carbocyclischen 6er Ringen (Formel XIII) konnte jedenfalls nicht beobachtet werden.

Aus den Angaben der Literatur ist zu ersehen, dass *Claisen-Kondensationen* zu ringförmigen β -Cyclopentanon- oder β -Cyclohexanon-carbonsäure-estern die Anwendung wesentlich energischerer Reaktionsbedingungen benötigen, als wir sie bei unseren Ringschlüs-

sen angewendet haben. Dies veranlasste uns, auch die Cyclisierung des Sulfid- α -[6-methoxy-capronsäure-äthylester]- β -[2-methoxypropionsäure-äthylesters] XIV zu versuchen. Man weiss, dass zu *Claisen*-Kondensationen mindestens zwei zur Estergruppe benachbarte H-Atome notwendig sind. Zwar lässt sich z. B. Isobuttersäure-ester mit nur einem aktiven Wasserstoffatom mit Triphenyl-methylnatrium zum α -Dimethyl- γ -methyl-acetessigester¹⁾ kondensieren, doch werden solche Dialkyl-acetessigester durch wenig Natriumalkoholat in alkoholischer Lösung katalytisch in zwei Molekel Ester gespalten²⁾; sie sind deshalb unter den Bedingungen einer *Claisen*-Reaktion nicht herstellbar.

Beim Umsatz von XIV mit einem Mol Natriumäthylat in Toluol-lösung konnte neben anderen Produkten in der Hauptsache ein bei 108—116° (Luftbad) und 0,001 mm destillierendes Öl gefasst werden, das bei der Ketonspaltung überraschenderweise das 2-[4'-Methoxybutyl]-thiophan-3-on (X) lieferte, wie es auch aus der Verbindung IX entstanden war. Die zu der einen Estergruppe α -ständige Methoxylgruppe muss demnach während der Ringschlussreaktion eliminiert worden sein. Einen Versuch mit Triphenyl-methylnatrium haben wir nicht unternommen.



Versuche zur Synthese von 3,4-Diamino-thiophan-derivaten.

Bei unseren weiteren Arbeiten setzten wir uns die Synthese der Diaminocarbonsäuren der allgemeinen Formel XV zum Ziel. Von unseren bisher synthetisch erhaltenen Produkten kamen prinzipiell der 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on-carbonsäure-(4)-äthylester (IX) und sein Spaltungsprodukt, das 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on (X) als Ausgangsstoffe für solche Versuche in Frage.

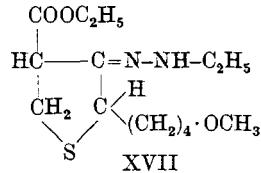
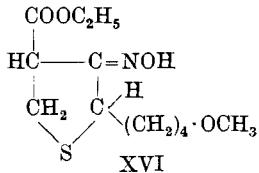
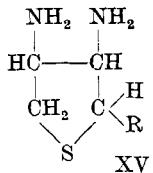
Vom Ester IX ausgehend würde ein gedanklich einfacher Weg in der Reduktion seines Oxims oder Phenylhydrazons zum β -Aminosäure-ester mit anschliessendem Ersatz der Carbäthoxygruppe durch die Aminogruppe nach der Methode von *Naegeli*³⁾ bestehen. Der 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on-oxim-carbonsäure-(4)-äthylester (XVI) und der 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on-phenylhydrazone-carbonsäure-(4)-äthylester (XVII) liessen sich zwar leicht herstellen,

¹⁾ Hauser und Renfrow, Am. Soc. 59, 1823 (1937).

²⁾ W. Dieckmann, B. 33, 2672 (1900).

³⁾ Helv. II, 610 (1928); 12, 227 (1929); 15, 49 (1932).

und mit Aluminiumamalgam, allerdings in sehr schlechter Ausbeute, auch reduzieren; doch verliefen weitere Umsetzungen mit dieser Verbindung unbefriedigend.



Wir haben auch versucht, in der Molekel des Thiophan-3-on-carbonsäure-esters¹⁾ als Modellsubstanz die Estergruppe durch den Rest $-\text{N}=\text{O}$ zu ersetzen. Die in der Literatur für ähnliche Reaktionen beschriebenen Arbeitsvorschriften führten in unserem Fall zu keinen positiven Resultaten. Bei der Verwendung von Eisessig und Kaliumnitrit entstand in noch ungeklärter Weise ein krystallisiertes stickstoffreies Produkt der Zusammensetzung $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}_2$, mit dessen Untersuchung wir noch beschäftigt sind.

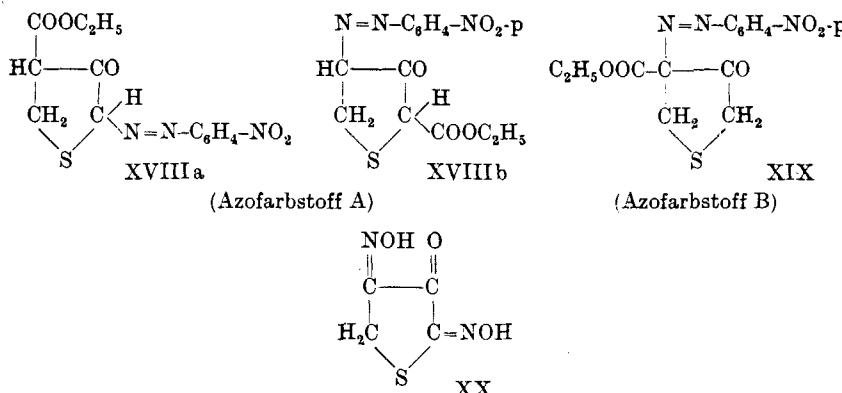
Schliesslich wandten wir uns noch der reduktiven Spaltung von Azoverbindungen des Thiophan-3-on-carbonsäure-esters zu. Bringt man in wässrig-alkoholischer Lösung molare Mengen dieses Esters und *p*-Nitrobenzol-diazoniumchlorid zusammen, so fällt nach der Zugabe von Wasser der rohe Azofarbstoff als rotes Öl aus. Aus seiner ätherischen Lösung konnte durch Ausschütteln mit Natriumbicarbonat und nachfolgendem Ansäuern ein gelb gefärbtes, krystallisiertes Produkt erhalten werden, das die Bruttoformel $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}_3\text{S} + 1 \text{H}_2\text{O}$ besitzt und sich in Lauge mit roter Farbe löst (Azofarbstoff A). Wie aus seiner Löslichkeit in verdünnter Natriumbicarbonatlösung hervorgeht, muss das zur Estergruppe α -ständige H-Atom noch vorhanden sein. Der unscharf bei $145-150^\circ$ liegende Schmelzpunkt deutet darauf hin, dass es sich nicht um eine einheitliche Verbindung handelt. Einerseits kann hier Stellungsisomerie vorliegen, wie es bei den früher erwähnten Phenylhydrazonen²⁾ der Fall ist, andererseits kann der Eintritt der Azogruppe in die γ -Stellung Anlass zu *cis-trans*-Isomerie geben. Als wahrscheinliche Strukturformeln kommen für diesen Farbstoff XVIIIa und XVIIIb in Frage.

Aus der ursprünglichen ätherischen Lösung wurde nach langwierigen Reinigungsoperationen in geringer Menge ein zweiter, gelber Farbstoff (Azofarbstoff B) isoliert, der bei $168-169^\circ$ schmolz und die Summenformel $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}_3\text{S} + 1 \text{H}_2\text{O}$ besitzt. In Natriumbicarbonat unlöslich, geht er mit Lauge mit intensiv roter Farbe in Lösung. Eine der zwei möglichen Strukturformeln ist XIX.

¹⁾ *Helv.* **27**, 116 (1944).

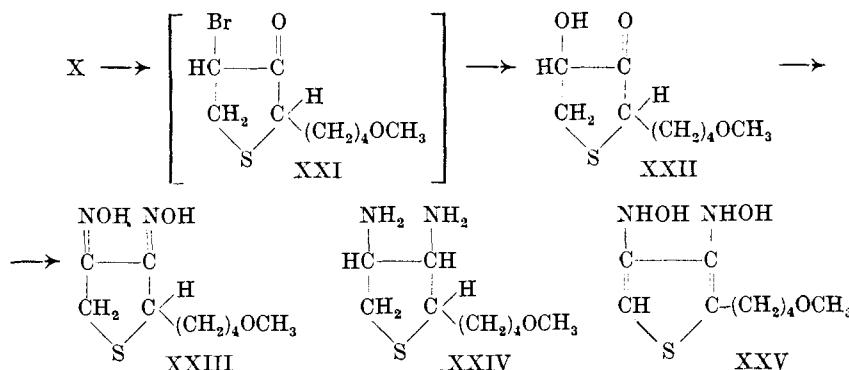
²⁾ *Helv.* **27**, 124 (1944).

Die Reduktion dieser Azoverbindungen zu einem Aminoketon verlief negativ. Als einziges definiertes Produkt konnte p-Phenyldiamin isoliert werden.



Nach diesen wenig ermutigenden Ergebnissen haben wir uns in der Folge mit dem 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on (X) beschäftigt. Über das entsprechende Isonitrosoketon sollte mit Hydroxylamin das Dioxim (XXIII) synthetisiert werden, das bei der Reduktion zum gewünschten Diamin (XXIV) führen könnte.

Ein Modellversuch mit Thiophan-3-on und Amylnitrit und Salzsäure verlief positiv. Das beständige, gelb gefärbte Di-isonitrosoketon XX schmolz bei 210° unter spontaner Zersetzung. Leider versagte die analoge Reaktion beim substituierten Keton vollkommen. Schliesslich gelangten wir durch die nachstehende Reaktionsfolge einen Schritt weiter:

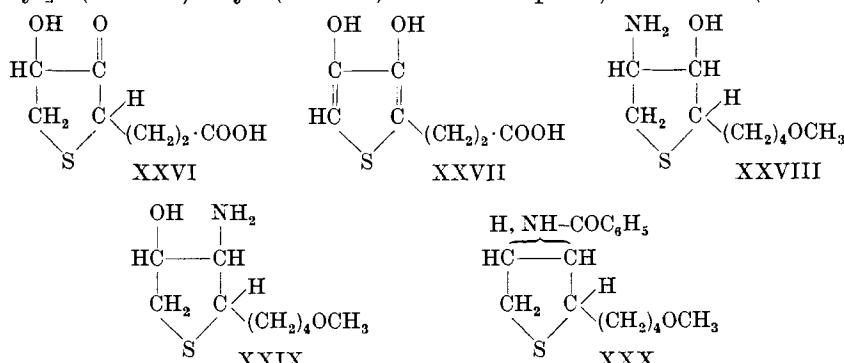


Beim Einleiten von Bromdampf in eine Lösung von X in wässrigem Methanol wird zunächst das bromierte Keton (XXI) gebildet, das aber sofort zum Ketol XXII hydrolysiert wird. Letzteres ist ein gelbes Öl, das eine ammoniakalische Silbernitratlösung in der Wärme sofort schwärzt. Es liess sich von Begleitstoffen nicht völlig trennen.

und wurde ohne weitere Reinigung mit überschüssigem Hydroxylamin-acetat in das 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-(3,4)-diondioxim XXIII übergeführt. Das in farblosen Krystallen mit einer 25-proz. Ausbeute erhaltene Dioxim schmilzt bei 189°. Es ist in verdünnten Laugen löslich und wird durch Mineralsäure wieder ausgefällt. Eine tautomere Struktur XXV kommt deshalb nicht in Frage, weil Verbindungen dieser Art¹⁾ infolge ihrer basischen Eigenschaften in Mineralsäuren löslich sein müssten; d. h. unser Produkt müsste sowohl durch Laugen als auch durch Säuren gelöst werden.

Der direkte Übergang eines Oxyketons in ein Dioxim ist unseres Wissens bisher noch nicht bekannt geworden. Wir können vorderhand nicht entscheiden, ob sich dabei eine ähnliche Reaktionsfolge abspielt, wie sie bei der Bildung der Osazone angenommen wird. Das entsprechende Phenylsazon liess sich aus XXII ebenfalls darstellen (Smp. 141° Zers.). Es sei noch ausdrücklich erwähnt, dass ursprünglich sicher kein Diketon vorgelegen hat. Denn aus 2-[β -Propionsäure]-thiophan-3-on wurde durch Bromierung das Ketol XXVI in krystallisiertem Zustand erhalten und daraus in analoger Weise das entsprechende Dioxim²⁾ bereitet. Das auf einem anderen Weg dargestellte dazugehörige „Diketon“ lagert sich sofort in das 2-[β -Propionsäure]-3,4-dioxy-thiophen XXVII um. Dieses setzt sich mit Hydroxylamin nicht um und gibt mit einer Eisen(III)-salzlösung eine intensive blaue Farbreaktion, im Gegensatz zu den Ketolen XXII und XXVI.

Bedauerlicherweise liess sich trotz vielen Versuchen weder das Dioxim XXIII noch das Phenylsazon zum Diamin XXIV reduzieren. Die Reduktion verlief vielmehr in allen Fällen sehr unübersichtlich, wobei stets ein Stickstoffatom eliminiert wurde. Bei der Einhaltung bestimmter Bedingungen konnten wir mit Natriumamalgam als Reduktionsmittel einen krystallisierten Aminoalkohol, das 2-[4'-Methoxy-butyl]-3(oder 4)-oxy-4(oder 3)-amino-thiophan, isolieren (XXVIII)



¹⁾ Vgl. hingegen das tautomere Verhalten des Phloroglucin-trioxims, *Baeyer*, B. 19, 159 (1886). ²⁾ S. Diss. *F. Kehrer*, Zürich 1943.

oder XXIX). Für eine weitere Verarbeitung war aber die Ausbeute zu bescheiden. Unter den Reduktionsprodukten mit Aluminiumamalgam befand sich einmal ein Produkt, das nach der Benzoylierung ungefähr auf die Bruttoformel $C_{16}H_{23}O_2NS$ stimmende Analysenwerte zeigte und die Formel XXX besitzen könnte: Die einzelnen Versuche sind im experimentellen Teil ausführlicher beschrieben.

Experimenteller Teil.

1,4-Dibrombutan (I).

In eine turbinierte Lösung von 48 cm^3 trockenem Brom und 250 cm^3 absolutem Tetrachlorkohlenstoff wurden unter Wasserausschluss in kleinen Portionen während ca. 7 Stunden 163 g neutrales adipinsaures Silber zugefügt. Durch Erwärmen auf 50° hat man die Reaktion in Gang gebracht und mit dem Zufügen der nächsten Portion des Silbersalzes jeweils so lange gewartet, bis die Kohlendioxyd-Entwicklung aufhörte. Am Schluss erwärme man noch eine halbe Stunde zum Sieden. Nach dem Absaugen und Ausschütteln des Silberbromids mit reichlich Äther wurde das Lösungsmittelgemisch (ziemlich viel Äther enthaltend) mit einer gesättigten Natriumbisulfit-Lösung bis zur Entfärbung, dann mit 10-proz. Kalilauge, die zur Vermeidung von Emulsionen mit Natriumchlorid versetzt war, ausgeschüttelt, nach dem Waschen mit Kochsalzlösung getrocknet, das Lösungsmittel mit einem Fraktionieraufsatze bei gewöhnlichem Druck entfernt und der Rückstand destilliert. Siedepunkt des 1,4-Dibrombutans $78-81^\circ$ bei 11 mm. Ausbeute 58,0 g (58% der Theorie).

1-Brom-4-methoxy-butan (II).

In eine siedende Lösung von 477 g 1,4-Dibrombutan, 100 cm^3 absolutem Methanol und 50 cm^3 absolutem Benzol wurde während 6 Stunden unter mechanischem Röhren und Wasserausschluss eine Lösung von 33 g Natrium in 500 cm^3 absolutem Methanol zutropfen gelassen. Nach dem Erwärmen bis zur Neutralreaktion hat man das Lösungsmittel mit Hilfe eines Fraktionieraufsatzes entfernt, den Rückstand mit wenig Wasser versetzt und ausgeäthert. Das nach dem vorsichtigen Abdestillieren des Äthers hinterbliebene Öl wurde mit einem Widmer-Aufsatze bei 25 mm destilliert. Die bis 90° erhaltene Fraktion wurde nochmals über einem Widmer-Aufsatze bei $34-35 \text{ mm}$ destilliert. Vorlauf bis 70° (18,5 g), der aus 1,4-Dimethoxy-butan bestand. Das 1-Brom-4-methoxy-butan hatte den Sdp. $70-82^\circ/34-35 \text{ mm}$. Die Ausbeute betrug 109,6 g, das sind 53% der Theorie auf verbrauchtes Dibromid berechnet. 210 g unverbrauchtes Ausgangsmaterial wurden als Nachlauf zurückgewonnen.

$C_5H_{11}OBr$ Ber. OCH_3 18,69%
(167,06) Gef. „ 18,12%

2-Carbäthoxy-6-methoxy-capronsäure-äthylester (III).

Unter Wasserausschluss werden zu einer eiskalten Lösung von 4,2 g Natrium in 70 cm^3 absolutem Alkohol 50 g frisch destillierter Malonester unter Umschütteln zugefügt. Hierauf lässt man unter Umschwenken 29 g 1-Brom-4-methoxybutan in 20 cm^3 trockenem Benzol zutropfen. Nach dem Kochen bis zur Neutralreaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit wenig Wasser versetzt und in Äther aufgenommen. Das schliesslich erhaltene ölige Reaktionsprodukt wurde bei 8,5 mm einer vorsichtigen Destillation unterworfen. Vorlauf bis 133° (Malonester). Die Hauptmenge kam bei $133-135^\circ$ und wurde nochmals bei 8,5 mm destilliert. Nach Abtrennung eines geringfügigen Vor- und Nachlaufes erhielt man 35,8 g 2-Carbäthoxy-6-methoxy-capronsäure-äthylester vom Sdp. 146° , 8,5 mm. Im Durchschnitt beträgt die Ausbeute 80—84% der berechneten.

$C_{12}H_{22}O_5$ Ber. C 58,51 H 9,01%
(246,30) Gef. „, 58,83; 58,21 „, 9,25; 8,81%

2-Carboxy-6-methoxy-capronsäure (4-Methoxy-butyl-malonsäure) (IV).

109,8 g des im vorangehenden Versuch erhaltenen Malonesterderivates hat man unter anfänglicher Kühlung mit 25 cm³ Methanol und 100 g Kalilauge in 140 cm³ Wasser versetzt und die Lösung 12 Stunden stehen gelassen. Nach einstündigem Kochen wurde der Alkohol abgeblasen, der Rückstand unter Eiskühlung mit 245 cm³ konz. Salzsäure in 120 cm³ Wasser angesäuert und längere Zeit mit Äther extrahiert. Der Äther wurde bei 50° im Vakuum entfernt und das erhaltene Öl über Phosphorpentoxyd und Kalilauge getrocknet. Ausbeute quantitativ. Versuche, die 2-Carboxy-6-methoxy-capronsäure kristallisiert zu erhalten, blieben erfolglos. Zur Analyse haben wir die Säure daher durch Umfällen aus Äther-Petroläther gereinigt und mehrere Stunden im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

C ₈ H ₁₄ O ₅	Ber. C 50,52	H 7,42	OCH ₃ 16,32%
(190,19)	Gef. „ 50,52	„ 7,68	„ 16,89%

2-Carboxy-2-brom-6-methoxy-capronsäure (V).

Man löst 85 g des nach vorstehenden Angaben erhaltenen Malonsäure-derivates in absolutem Äther, destilliert diesen bis auf etwa 60—70 cm³ ab und versetzt dann mit 75 cm³ trockenem Tetrachlorkohlenstoff. Unter mechanischem Rühren und Wasserausschluss lässt man 22,7 cm³ trockenes Brom zutropfen. Durch Erwärmen auf 30° und Belichten wird nach der Zugabe einer geringen Menge Brom die Reaktion in Gang gebracht, der Rest des Broms dann aber bei 15° zutropfen gelassen. Gegen Schluss wurden noch etwas Äther und Tetrachlorkohlenstoff zugefügt, da teilweise Verfestigung der Reaktionsmasse eingetreten war. Schliesslich brachte man die Reaktionsmasse über konz. Schwefelsäure, Kalilauge und Phosphorpentoxyd bei 30° zur Trockene. Die 2-Carboxy-2-brom-6-methoxy-capronsäure fiel in fast quantitativer Ausbeute als farbloses Pulver an. Zur Reinigung wurde mehrmals aus Tetrachlorkohlenstoff und wenig Äther umgelöst. Smp. 122—123° (Zersetzung).

Wenn keine Impfkristalle vorhanden sind, ist es oft schwierig, die Säure krystallisiert zu erhalten. In diesem Falle kann ohne weiteres auch das Rohprodukt in der unten beschriebenen Weise verarbeitet werden.

C ₈ H ₁₃ O ₅ Br	Ber. C 35,70	H 4,87	Br 29,70%
(269,11)	Gef. „ 35,95	„ 4,81	„ 30,01%

2-Brom-6-methoxy-capronsäure (VI).

Das aus 27 g 4-Methoxy-butyl-malonsäure erhaltene rohe Bromierungsprodukt wurde auf 5 Kugelrörchen verteilt und 4—5 Stunden zur Decarboxylierung im Vakuum auf 120—130° erwärmt. Im Hochvakuum wurde die Fraktion bis 170—180° (Luftbad) aufgefangen, wobei infolge Zersetzungerscheinungen das Vakuum bis auf 0,5 mm sank. Bei nochmaliger Destillation ging, nach Abtrennung eines geringen Vorlaufes, die 2-Brom-6-methoxy-capronsäure bei 124—128° (Luftbad) und 0,08 mm über. Die Ausbeute war 13,6 g (45% der Theorie auf die eingesetzte 2-Carboxy-6-methoxy-capronsäure berechnet). Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum fraktioniert.

C ₈ H ₁₄ O ₃ Br	Ber. C 37,35	H 5,82	OCH ₃ 13,79	Br 35,52%
(225,10)	Gef. „ 37,01	„ 5,77	„ 13,26	„ 35,99%

2-Brom-6-methoxy-capronsäure-äthylester (VII).

12,8 g 2-Brom-6-methoxy-capronsäure wurden mit 100 cm³ absolutem Alkohol und 0,6 cm³ konz. Schwefelsäure 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Den Alkohol haben wir über einer Widmer-Kolonne abdestilliert, den Rückstand in Äther aufgenommen und wie üblich weiter aufgearbeitet. Der Siedepunkt des 2-Brom-6-methoxy-capronsäure-äthylesters liegt bei 126—130°/9 mm. Ausbeute 12,0 g (83,4% der Theorie).

Bei grösseren Ansätzen ist es vorteilhafter, die 2-Brom-6-methoxy-capronsäure nicht erst zu isolieren, sondern gleich in den Ester überzuführen. 76 g rohe 4-Methoxy-butyl-malonsäure wurden in einem Ansatz durch Erwärmen auf 125° (Ölbad) im Vakuum de-

carboxyliert. Man veresterte die decarboxyierte Verbindung durch 4-stündiges Kochen mit 300 cm³ absolutem Alkohol und 2,0 cm³ konz. Schwefelsäure. Nach dem Zufügen von 3,0 g gepulverter, wasserfreier Soda wurde der Alkohol entfernt. Das schliesslich erhaltene Öl hat man bei 10 mm destilliert. Die bis 145° erhaltene Fraktion lieferte nach nochmaliger Destillation 48,3 g 2-Brom-6-methoxy-capronsäure-ester vom Sdp. 128—132°/10 mm (68% der berechneten Ausbeute).

C ₉ H ₁₇ O ₃ Br	Ber. C 42,70	H 6,77	Br 31,57%
(253,15)	Gef. „ 42,56	„ 6,55	„ 30,76%

Der aus roher 2-Brom-6-methoxy-capronsäure mit ätherischer Diazomethanlösung erhaltene Methylester besass den Sdp. 120—124°/10 mm.

C ₈ H ₁₅ O ₃ Br	(239,16)	Ber. OCH ₃ 25,95	Gef. OCH ₃ 25,25%
--	----------	-----------------------------	------------------------------

Sulfid- α -[6-methoxy-capronsäure-äthylester]- β -propionsäure-äthylester (VIII).

Unter Ausschluss von Feuchtigkeit und Durchleiten eines reinen Stickstoffstromes liess man zu einer eiskalten Lösung von 1,08 g Natrium in 18 cm³ absolutem Alkohol 7,5 g β -Mercapto-propionsäure-äthylester in 5 cm³ absoluten Alkohol zutropfen. Bei Kühlung auf —20° und häufigem Umschütteln fügte man nun tropfenweise 11,8 g 2-Brom-6-methoxy-capronsäure-äthylester in 10 cm³ absoluten Alkohol zu und brachte nach 4- bis 5-stündigem Stehen in der Kältemischung die Reaktion durch kurzes Sieden zu Ende. Alle weiteren Operationen wurden möglichst unter Kohlendioxyd-Atmosphäre vorgenommen. Im Vakuum entfernte man den Alkohol, nahm den Rückstand in wenig Wasser und reinem Äther auf, wusch diesen mit einer gesättigten Bicarbonatlösung und wenig Wasser und entfernte nach dem Trocknen über Natriumsulfat den Äther durch Abdestillieren. Unmittelbar vor der Destillation wurde durch das so erhaltene Öl noch einige Zeit reiner Schwefelwasserstoff durchgeleitet und dann bei 9 mm bis 100° der überschüssige β -Mercapto-propionsäure-ester entfernt. Den Rückstand destillierte man bei 0,02—0,03 mm. Geringer Vorlauf (1,2 g) bis 142°. Der Sulfid- α -[6-methoxy-capronsäure-ester]- β -propionsäure-ester besass den Sdp. 0,02 mm 145—148°. Nachlauf war nur wenig vorhanden. Die Ausbeute betrug 12,1 g (84,7% der Theorie). Zur Analyse wurde die Verbindung nochmals im Hochvakuum fraktioniert.

C ₁₄ H ₂₆ O ₅ S	Ber. C 54,87	H 8,55	S 10,46	AgJ 229,9%
(306,41)	Gef. „ 54,70; 54,51	„ 8,22; 8,51	„ 9,66	„ 226,7%

2-[ω -Methoxy-butyl]-thiophan-3-on-carbonsäure-(4)-äthylester (IX).

Zu amorphem Natriumäthylat, aus 1,20 g Natrium und 3,05 cm³ absolutem Alkohol in 30 cm³ trockenem Toluol bereitet, liess man unter Röhren, Feuchtigkeitsausschluss und Durchleiten eines Stickstoffstromes 7,88 g des oben beschriebenen Sulfideesters langsam zutropfen. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden bei 45—50°, dann noch eine Stunde bei 15° gehalten, wobei sich das Natriumsalz des Keto-esters teilweise krystallin abschied. Nun goss man auf eine Mischung von Eis und 4,5 cm³ Eisessig, schüttelte mit viel Äther aus, wusch den Ätherextrakt mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser und destillierte nach dem Trocknen im Vakuum ab. Der ölige Rückstand wurde bei 0,01 mm destilliert. Vor- und Nachlauf waren nur sehr wenig vorhanden. Der gesuchte 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on-carbonsäure-(4)-äthylester ging unter 0,01 mm Druck bei 115° (Luftbad) in einer Ausbeute von 5,49 g über. Im Durchschnitt mehrerer Versuche lag die Ausbeute bei 80% der berechneten.

Eine wässrig-alkoholische Lösung dieser Verbindung gibt mit einer Eisen(III)-chloridlösung eine starke rotviolette Färbung.

C ₁₂ H ₂₆ O ₄ S	Ber. C 55,36	H 7,75	S 12,30	AgJ 180,4%
(260,34)	Gef. „ 55,81	„ 7,95	„ 11,70	„ 179,4%

2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophanon-3-oxim-carbonsäure-(4)-äthylester
(XVI).

2,0 g des vorbeschriebenen Keto-esters werden mit einer gesättigten wässerigen Lösung von 1,0 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 1,4 g Kaliumacetat versetzt und bis zur vollständigen Klärung Alkohol zugefügt. Nach dreistündigem Erwärmen auf dem Wasserbad entfernte man den Alkohol im Vakuum, nahm in Äther auf und wusch diesen gründlich mit Wasser. Das nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Öl (1,9 g), das schon recht reines Oxim darstellte, wurde im Hochvakuum destilliert, wobei die Verbindung bei 145—155° (Luftbad) und 0,02 mm überging. Ausbeute 1,7 g (80% der Theorie). Die Substanz lässt sich nur in kleinen Ansätzen unzersetzt destillieren.

$C_{12}H_{21}O_4NS$	Ber. C 52,34	H 7,69	N 5,09%
(275,36)	Gef. „ 52,34	„ 7,69	„ 4,93%

2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophanon-3-phenylhydrazon-carbonsäure-(4)-äthylester (XVII).

4,0 g des Keto-esters (IX) wurden mit 1,663 g frisch destilliertem Phenylhydrazin 3 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Man nahm in Äther auf, trocknete über Natrium-sulfat, filtrierte und dampfte ein. Das so erhaltene gelbe Öl liess sich nicht zur Krystallisation bringen. Ausbeute fast quantitativ. Zur Analyse wurde die Verbindung aus Äther-Petroläther umgefällt und im Hochvakuum bei 60—70° getrocknet.

$C_{19}H_{26}O_3N_2S$	Ber. C 61,68	H 7,47	N 7,99%
(350,47)	Gef. „ 61,37	„ 7,60	„ 7,85%

Reduktion des 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on-oxim-carbonsäure-(4)-äthylesters.

10,6 g der oben genannten Verbindung wurden mit 14 g Aluminiumamalgam in 250 cm³ feuchtem Äther bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Zersetzung des Amalgams vorsichtig gerührt. Vom Aluminiumhydroxyd wird abgesaugt und dieses im Extraktor mit Äther und 2% Äthanol ausgezogen. Die ätherischen Lösungen werden vereinigt und erschöpfend mit 10-proz. kalter Salzsäure ausgeschüttelt. Den wässerigen Auszug hat man mit festem Natriumbicarbonat und fester Soda übersättigt und die Base in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Filtrieren wird der ölige 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-amino-carbonsäure-(4)-äthylester im Hochvakuum bei 40—50° getrocknet. Ausbeute 0,7 g. Etwa 9 g unverändertes Ausgangsmaterial liess sich aus der ursprünglichen Ätherlösung zurückgewinnen.

$C_{12}H_{23}O_3NS$	(261,38)	Ber. N 5,48	Gef. N 5,62%
---------------------	----------	-------------	--------------

2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on (X).

Man erhält diese Verbindung am besten durch eine saure Ketonspaltung. 20,0 g des Keto-esters IX werden unter Stickstoff mit 40 cm³ Wasser, 40 cm³ Eisessig und 8 cm³ konz. Schwefelsäure 3 Stunden gekocht. Nach Zusatz der zur Neutralisation der Schwefelsäure berechneten Menge Soda wird die Essigsäure im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Kochsalz gesättigt und mit reinem Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung hat man mit gesättigter Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und langsam abdestilliert. Das gebildete 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on wurde bei 0,05 mm fraktioniert und besass den Sdp. 0,05 mm 102—103°. Ausbeute 11,8 g. Ausbeute im Durchschnitt mehrerer Versuche 77% der Theorie.

$C_9H_{16}O_2S$	Ber. C 57,41	H 8,57	OCH_3 16,50%
(188,28)	Gef. „ 57,84	„ 8,61	„ 16,89%

2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-(3,4)-dion-dioxim (XXIII).

Diese Verbindung erhielten wir durch Einwirkung von Hydroxylamin-acetat auf rohes 2-[4'-Methoxy-butyl]-4-oxy-thiophan-3-on. 7,0 g 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on

wurden in 20 cm³ Methanol und 13 cm³ Wasser gelöst und nach dem Zufügen von 3,7 g gefälltem Calciumcarbonat bei 2—4° unter Röhren in diese Reaktionsmischung 2,1 cm³ Brom mittelst Kohlendioxyd gasförmig eingeleitet. Nachdem alles Brom verbraucht waren, fügte man noch 2 g Calciumcarbonat und 5 cm³ Methanol zu und liess 24 Stunden bei 18° stehen. Hierauf entfernte man im Vakuum bei 40° das Methanol, löste überschüssiges Calciumcarbonat mit verdünnter Salzsäure, ätherte aus, behandelte die ätherische Lösung mit wenig Natriumbicarbonatlösung und Wasser und brachte sie nach dem Stehen über Natriumsulfat im Vakuum zur Trockene. Es wurden 7,0 g eines gelben Öles erhalten, das eine ammoniakalische Silbernitratlösung stark reduzierte. Versuche, das 2-[4'-Methoxy-butyl]-4-oxythiophan-3-on (Formel XXII) durch Umlösen oder Hochvakuumdestillation in reiner Form zu gewinnen, scheiterten.

Zur Überführung in das Dioxim wurden 6,6 g dieses Öles in 40 cm³ Alkohol gelöst und mit 9,0 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 12,5 g Kaliumacetat in 40 cm³ Wasser 5 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf wurde der Alkohol zum geringen Teil abdestilliert (es darf sich auch in der Kälte gerade noch kein Öl ausscheiden) und bei 18° krystallisiert gelassen. Die erhaltenen Krystalle wurden zuerst mit 50-proz. Alkohol und dann mit Wasser gewaschen. Ausbeute 2,2 g Dioxim vom Smp. 178°. Aus der Mutterlauge können weitere geringe Anteile des Produktes gewonnen werden. Zur Reinigung haben wir die Substanz aus Methanol und wenig Wasser und aus Äther umgelöst. Smp. 189°. Durchschnittliche Ausbeute, auf das Keton berechnet, 25—27%.

C ₉ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	Ber. C 46,53 (232,30)	H 6,99 Gef. , 46,17	N 12,06 ,, 6,94	S 13,80% ,, 11,98	,, 14,00%
--	--------------------------	------------------------	--------------------	----------------------	-----------

Als man 0,02 g Dioxim in 3 cm³ 2-n. Natronlauge eintrug, erfolgte in kurzer Zeit Lösung. Nach etwa 5 Minuten wurde mit Salzsäure stark angesäuert und bei 18° längere Zeit stehen gelassen. Das ausgeschiedene Produkt stellte, wie Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt zeigten, in quantitativer Ausbeute unverändertes Ausgangsmaterial dar.

Das entsprechende Phenylosazon des 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-(3,4)-dions erhielt man durch Erwärmen von 0,30 g rohem Oxyketon XXII mit 4 cm³ Alkohol, 1 cm³ frisch destilliertem Phenylhydrazin, 0,8 cm³ Eisessig und nach dem Zufügen von Wasser bis zur eben beginnenden Trübung. Nach dem Erkalten wurde mit einigen Tropfen Wasser versetzt, das Wasser vom Öl abgegossen, dieses einige Male mit kaltem Wasser verrieben und aus Methanol und wenig Wasser oder aus Äther-Petroläther umkrystallisiert. Ausbeute 0,17 g. Zur Reinigung wird mehrmals aus Methanol umgelöst. Smp. 141° (Zers.).

C ₂₁ H ₂₆ ON ₄ S	Ber. C 65,94 (382,51)	H 6,85 Gef. ,, 65,54; 65,58	N 14,65 ,, 6,91; 7,05	S 8,38% ,, 14,70	,, 8,54%
---	--------------------------	--------------------------------	--------------------------	---------------------	----------

Reduktionsversuche am 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-(3,4)-dion-dioxim (XXIII).

Als Reduktionsmittel haben wir Natriumamalgam, Aluminiumamalgam, Natrium in siedendem Alkohol und Raney-Nickel angewandt. Reduktion mit Natriumamalgam: Wir haben besonders mit diesem Reduktionsmittel zahlreiche Versuche angestellt, wobei die Reaktionsbedingungen (Temperatur, Gehalt des verwendeten Amalgams, Art des Säurezusatzes) vielfach variiert worden sind. In keinem Fall gelang es aber, das erwartete Diamin unter den Reaktionsprodukten aufzufinden, sondern es konnten bei dieser komplex verlaufenden Reaktion im wesentlichen nur Produkte gefasst werden, die in der Moleköl nur noch ein N-Atom enthielten. Im folgenden beschreiben wir jene Versuche ausführlicher, die zur Auffindung des krystallisierten Amino-alkohols, des 2-[4'-Methoxy-butyl]-3(oder 4)-oxy-4(oder 3)-amino-thiophans (XXVIII oder XXIX) führten.

0,60 g Dioxim wurden in 20 cm³ Alkohol und 9 cm³ Eisessig in kleinen Portionen mit 100 g frisch bereitetem 3-proz. Natriumamalgam unter kräftigem Röhren versetzt. Durch die freiwerdende Reaktionswärme stieg dabei die Temperatur auf ca. 50°. Nach der Zugabe der Hälfte des Amalgams setzte man 3 cm³ Eisessig und 2—3 cm³ Wasser hinzu. Nach ungefähr 2 Stunden war alles Amalgam verbraucht. Nach dem Erkalten fügte man bis zur Lösung des ausgefallenen Natriumacetates Wasser zu, filtrierte und entfernte den

Alkohol im Vakuum. Nun wurde der Rückstand in möglichst wenig Wasser aufgenommen, die Lösung kalt filtriert und mit Salzsäure kongosauer gemacht. Nach dem Ausäthern brachte man sie mit verdünnter Natronlauge auf $pH = 6,5-6,8$ und zog abermals mit Äther aus. Nach dem Trocknen dieses Ätherauszuges und Zerlegung des ölichen Rückstandes mit absolutem Petroläther in 2 Fraktionen wurden die folgenden Analysenwerte erhalten:

Fr. I (Petroläther schwer löslich) Gef. N 5,30%
Fr. II (Petroläther leicht löslich) Gef. N 6,28%

Die ursprüngliche wässrige Lösung schüttelte man von Hand zweimal mit wenig Äther aus, übersättigte sie hierauf mit Kalilauge und extrahierte sie unter reinem Stickstoff mit wenig Äther im Extraktor erschöpfend. Nach etwa 10 Stunden wurde der Ätherextrakt etwas eingeengt und mit wenig Petroläther versetzt. Die ausgeschiedenen farblosen Krystalle löste man aus wenig absolutem Äther um. Die Base zieht Kohlendioxyd an und zerfliesst beim Stehen an der Luft. Smp. 107—108°. Ausbeute ca. 20—30 mg.

$C_9H_{19}O_2NS$ Ber. C 52,65 H 9,33 N 6,82 S 15,62 OCH_3 15,11%
(205,31) Gef. „ 52,72 „ 9,06 „ 6,92 „ 16,05 „ 14,99%

Die eingedampften, ölichen Mutterlaugen wiesen einen N-Gehalt von 6,3% auf.

Ein Reduktionsversuch, der mit völlig wasserfreien Lösungsmitteln und unter sorgfältigem Wasserausschluss und nur sehr geringem stationärem Essigsäureüberschuss bei 54—58° mit 2-proz. Natriumamalgam durchgeführt worden war, lieferte nur uneinheitliche, ölige Produkte mit einem N-Gehalt von 6,8—9,9%, deren Trennung in einheitliche Stoffe aber nicht gelang. Auch in diesem Falle muss daher bei der Reduktion wieder ein N-Atom abgespalten worden sein, denn für das Diamin berechnet sich ein N-Gehalt von 13,7%.

Reduktion mit Natrium in siedendem Alkohol: Erhalten wurde in geringer Ausbeute ein Öl mit einem Stickstoffgehalt von 8,6%.

Reduktionsversuch mit Raney-Nickel: 0,50 g Dioxim, in 35 cm³ reinem absolutem Alkohol gelöst, wurden unter 24 Atm. Wasserstoff und bei 70° mit 2 g Raney-Nickel 4 Stunden geschüttelt. Es liess sich nur das Ausgangsmaterial vom Smp. 187—188° zurückgewinnen.

Reduktion mit Aluminiumamalgam: 0,904 g Dioxim (Smp. 188°) wurden in 20 cm³ absolutem Äther und 10 cm³ absolutem Alkohol gelöst und dazu 1,1 g frisch bereitetes Aluminiumamalgam gegeben. Unter vorsichtigem Röhren liess man während 9 Stunden 5,5 cm³ Wasser zutropfen, wobei starker Ammoniak-Geruch auftrat. Nach dem Stehen über Nacht wurde vom Aluminiumhydroxyd abgesaugt und dieses unter Ausschluss von Kohlendioxyd der Luft dreimal mit reinem Äther, der 2% Methanol enthielt, ausgekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 0,63 g ölicher Rückstand. Diesen löste man in 30 cm³ absolutem Äther und fällte durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas das Hydrochlorid aus. Durch Verreiben mit Äther wurde dieses gereinigt (0,58 g mit 8,2% N). Das Hydrochlorid löste man in 2 cm³ Wasser, entfernte geringe Mengen unlöslicher Produkte durch Ausschütteln mit Äther und alkalisierte mit 2-n. Natronlauge, wobei sich ein grosser Teil der Base ölig ausschied, die abfiltriert wurde. Bei 3° haben wir Portionen von 0,8 cm³ Benzoylchlorid unter Schütteln zugefügt und die Lösung durch Zutropfen von 2-n. Natronlauge immer alkalisch gehalten. Das abgeschiedene und abgetrennte Öl nahm man in reinem Chloroform auf und schüttelte einige Male mit 4-proz. Lauge durch. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels haben wir den Rückstand zweimal aus Methanol-Äther umgelöst. Ausbeute etwa 5 mg, Smp. 157°, Sintern ab 151°. Die Analyse stimmte ungefähr auf das 2-[4'-Methoxy-butyl]-3(oder 4)-amino-thiophan.

$C_{18}H_{23}O_2NS$ Ber. C 65,49 H 7,90 N 4,78%
(293,42) Gef. „ 64,83 „ 7,63 „ 5,93%

Reduktionsversuch am 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-(3,4)-dion-phenylosazon.

0,86 g des vorgenannten Osazons vom Smp. 138° wurden in 30 cm³ Alkohol bei 50° nach dem Zusatz von 15 cm³ Eisessig unter Röhren mit 150 g 3-proz. Natriumamalgam in kleinen Portionen versetzt. Nach beendet Reaktion löste man ausgeschiedenes Natriumacetat durch Zugabe von Wasser, filtrierte, engte im Vakuum weitgehend ein und filtrierte nochmals. Bis zur kongosauren Reaktion setzte man verdünnte Schwefelsäure zu, engte auf ca. 10 cm³ ein und entfernte das Natriumsulfat durch Versetzen mit der vierfachen Menge warmen, absoluten Alkohols. Den Niederschlag kochte man noch einige Male mit 90-proz. Alkohol aus und engte die vereinigten Filtrate unter Wasserzusatz im Vakuum weitgehend ein. Durch Zusatz von Bariumhydroxyd (Kongopapier: rot, Methylorange: gerade rot) entfernte man die Schwefelsäure und kochte den Bariumsulfat-Niederschlag mit heißem Wasser aus. Die vereinigten wässrigen Auszüge wurden im Vakuum bis fast zur Trockene eingedampft und in der Kälte mit einigen Tropfen einer konz. Kalilauge und fester Soda versetzt und mehrere Male mit Chloroform ausgezogen; dabei konnte Ammoniakgeruch wahrgenommen werden. Nach der üblichen Aufarbeitung hinterblieben 0,1 g Öl mit 7,2% N.

Sulfid- α -[6-methoxy-capronsäure-methylester]- β -[2-methoxy-propionsäure-methylester] (XIV).

Zu einer eiskalten Lösung von 0,57 g Natrium in 12 cm³ absolutem Methanol liess man unter Stickstoff und unter Feuchtigkeitsausschluss 3,71 g α -Methoxy- β -mercapto-propionsäure-methylester zutropfen. Bei -20° fügte man nun 5,93 g 2-Brom-6-methoxy-capronsäure-methylester unter ständigem Umschütteln hinzu und verfuhr weiterhin in der gleichen Weise, wie auf S. 136 beschrieben ist. Das schliesslich erhaltene Öl wurde bei 0,005 mm in einem Kugelröhrrchen destilliert, wobei der gesuchte Sulfid- α -[6-methoxy-capronsäure-methylester]- β -[2-methoxy-propionsäure-methylester] bei 140—145° (Luftbad) überging. Ausbeute 6,1 g, d. h. 80% der Theorie, auf den angewandten α -Methoxy- β -mercapto-propionsäure-ester bezogen. Zur Analyse wurde nochmals fraktioniert.

C ₁₃ H ₂₄ O ₄ S	Ber. C 50,63	H 7,85	OCH ₃ 40,26%
(308,38)	Gef. „	50,09 „	8,32 „ 38,87%

Ringschlussversuch.

Diesen Versuch haben wir mit dem entsprechenden Äthylester ausgeführt. 7,0 g des Esters wurden mit aus 0,50 g Natrium erhaltenem amorphen Natriumäthylat in 30 cm³ absolutem Toluol 6 Stunden bei 18° und dann noch 3 Stunden bei 40° behandelt. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung wurde in der gleichen Weise ausgeführt, wie dies früher beschrieben worden ist. Das erhaltene, bräunlich gefärbte Öl hat man unter 0,005—0,001 mm Druck sorgfältig fraktioniert.

Vorlauf bis 105° (Luftbad)	0,9 g
Hauptmenge 108—116° „	2,9 g

Es hinterblieb ein geringer Rückstand.

Das nach nochmaliger Destillation der Hauptmenge erhaltene farblose Öl war, wie die Analyse zeigte, noch sehr uneinheitlich und gab zudem mit einer Eisen(III)-chloridlösung eine starke rotviolette Färbung. Es wurde in üblicher Weise mit 10-proz. Schwefelsäure der Ketonspaltung unterworfen. Man erhielt schliesslich ein unter 0,001 mm Druck bei 70—75° (Luftbad) übergehendes Öl, das, wie die Analyse und überdies die vor der Ketonspaltung erhaltene positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigten, das bereits bekannte 2-[4'-Methoxy-butyl]-thiophan-3-on darstellte (Formel X). Durch dieses Ergebnis ist gezeigt, dass eine solche *Claisen*-Reaktion mit einem tertiären H-Atom nicht verwirklicht werden kann. In unserem Falle musste daher, bevor der Ringschluss

eintreten konnte, erst die an der α -Stellung zu der einen Carboxylgruppe stehende Methoxylgruppe abgespalten werden.

$C_9H_{16}O_2S$ (188,28)	Ber. C 57,41 Gef. , , 57,06	H 8,57 " 8,57	OCH ₃ 16,50 " 15,04	S 17,03% " 17,16%
-----------------------------	--------------------------------	------------------	-----------------------------------	----------------------

Di-isnitroso-(2,4)-thiophan-3-on.

1,0 g Thiophan-3-on wurde mit 0,05 cm³ konz. Salzsäure und 1 cm³ Amylnitrit 15 Minuten bei 18° geschüttelt. Man liess noch 25 Minuten im Eisschrank stehen und schüttelte hierauf nach der Zugabe von wenig Wasser mit Äther aus. Beim Abdestillieren des über Natriumsulfat getrockneten Äthers trat bereits eine teilweise Zersetzung des Reaktionsproduktes auf.

Bei anderen Ansätzen konnte eine intensive Dunkelfärbung oft schon in wenigen Minuten nach der Zugabe des Nitrosier-Gemisches beobachtet werden.

Den schliesslich aus 3 Ansätzen mit je 1 g Thiophan-3-on erhaltenen Ätherrückstand kochte man nach dem Hinzufügen von wenig Norit dreimal mit Wasser aus, filtrierte und engte im Vakuum bei höchstens 50° ein. Die so erhaltenen, noch dunkel gefärbten Krystalle brachte man mit möglichst wenig Methanol in Lösung und kochte nach dem Verdünnen mit Äther abermals mit Norit auf. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand liess sich aus Äther-Petroläther umlösen (0,3 g). Das Di-isnitroso-thiophan-3-on bildet gelbe Krystalle, die sich in verdünnter Lauge mit intensiv gelber Farbe lösen; sie zeigen, im Schmelzpunktsapparat erhitzt ab etwa 170° zunehmende Verfärbung und zersetzen sich bei 210°.

$C_4H_4O_3N_2S$ (160,15)	Ber. C 30,00 Gef. , , 30,41	H 2,52 " 2,55	N 17,49% " 17,09%
-----------------------------	--------------------------------	------------------	----------------------

Einwirkung von p-Nitrobenzol-diazoniumchlorid auf den Thiophan-3-on-carbonsäure-äthylester.

Zu einer Lösung von 5 g Thiophan-3-on-carbonsäure-ester in 20 cm³ Äthanol fügte man 13 g gepulvertes Kaliumacetat und liess unter Kühlung mit Eiswasser allmählich 45 cm³ einer wässrigen Lösung von p-Nitrobenzol-diazoniumchlorid, die ein Mol dieses Salzes enthielt, zutropfen. Nach 10 Minuten langem Rühren fällte man den Azofarbstoff durch Zugabe von Wasser als rotes Öl aus. Versuche, durch Krystallisation den Farbstoff in reiner Form zu gewinnen, verliefen negativ. Wir nahmen deshalb das Öl in Äther auf und schüttelten diesen wiederholt mit 10-proz. Salzsäure und hierauf mit reichlich Wasser durch. Danach wurde solange mit einer konzentrierten Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt, bis eine Probe nach dem Ansäuern nur noch eine schwache Trübung zeigte. Der schliesslich nach dem Ansäuern der vereinigten Bicarbonatauszüge in krystallisierter Form erhaltene Azofarbstoff A (1,50 g) konnte durch mehrmaliges Umlösen aus Alkohol gereinigt werden. Das Produkt ist aber, wie der unscharf bei 145—150° liegende Schmelzpunkt zeigt, ebenso wie das Ausgangsmaterial ein Gemisch der beiden möglichen Isomeren (vgl. dazu auch S. 131).

$C_{13}H_{13}O_4N_3S + 1 H_2O$ (bei 80° und 0,02 mm über Phosphorpentooxyd getrocknet). (341,33)	Ber. C 45,74 Gef. , , 45,92	H 4,43 " 4,36	N 12,31 " 12,35	S 9,39 " 8,85	OC ₂ H ₅ 13,20% " 14,21%
---	--------------------------------	------------------	--------------------	------------------	---

Die ursprüngliche ätherische Lösung wurde mit Wasser gründlich gewaschen, getrocknet und im Vakuum abdestilliert. Es blieb ein rotgefärbtes Öl zurück, das wir zur Abtrennung von Zersetzungprodukten dreimal mit kaltem Äther verrieben. Die klar filtrierten Ätherauszüge wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand, der mit verdünnter Lauge eine starke Rotfärbung zeigte, bei 30° im Hochvakuum getrocknet. Dieses Öl, sowie aus ätherischer Lösung durch fraktionierte Fällung mit Petroläther erhaltene Produkte zeigten aber keine stimmenden Analysenwerte (Gef. C 49,6; H 4,7%).

Zur weiteren Reinigung haben wir schliesslich den Farbstoff in reichlich Äther aufgenommen, und nach erneuter Abtrennung von unlöslichen Harzen das Lösungsmittel bei

Raumtemperatur verdunsten lassen. Die in geringer Menge erhaltenen Krystalle (Azofarbstoff B) wurden auf einem Filter gesammelt und durch Waschen mit kaltem Äther von dem anhaftenden Öl möglichst weitgehend befreit (Ausbeute ca. 0,5 g). Der Azofarbstoff B krystallisierte nach zweimaligem Auskochen mit Benzol und nach öfterem Umlösen aus Alkohol in gelben Krystallen, die sich — im Gegensatz zum Azofarbstoff A — nicht in verdünnter Natriumbicarbonatlösung lösen. Smp. 168—169° (Zersetzung).

$C_{13}H_{13}O_5N_3S + 1 H_2O$ (bei 85° und 0,1 mm über Phosphorpentoxyd getrocknet).
(341,33) Ber. C 45,74 H 4,43 N 12,31%
Gef. „, 46,10 „, 4,72 „, 11,96%

Die Reduktionsversuche, die wir mit diesen Azofarbstoffen ausführten, lieferten, mit Ausnahme von p-Phenyldiamin, nur uneinheitliche, nicht näher bestimmmbare Produkte.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

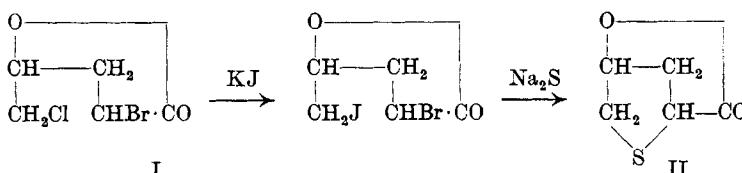
16. Über Thiophanverbindungen IV

von P. Karrer und F. Kehrer.

(21. XII. 43.)

In dem Bestreben, die Chemie des Thiophans, die durch die Zugehörigkeit des β -Biotins zu dieser Verbindungsklasse erhöhtes Interesse gewonnen hat, weiter auszubauen¹⁾, sind die nachfolgend beschriebenen synthetischen Versuche ausgeführt worden.

Aus δ -Chlor- α -brom- γ -valerolacton²⁾ (Formel I) erhielten wir nach dem Ersatz des Chlors durch Jod und Einwirkung von Natrium-sulfid das 4-Oxy-thiophan-carbonsäure-(2)- γ -lacton (Formel II) als gut krystallisierte Verbindung.



Die Ausbeute war aber so schlecht, dass sich eine Weiterverfolgung dieses Weges nicht empfahl.

Hierauf stellten wir aus α -Bromglutarsäure-diäthylester³⁾ (Formel III) und β -Mercapto-propionsäure-äthylester (Formel IV) α -Glutarsäure-diäthylester- β -propionsäure-äthylester-sulfid (Formel V) her und cyclisierten dieses unter der Wirkung von Natriumäthylat

¹⁾ Frühere Abhandlungen über Thiophanderivate vgl. P. Karrer und H. Schmid, *Helv.* **27**, 116, 124, 127 (1944).

²⁾ Siehe *Leuchs*, B. **44**, 1509 (1911); **38**, 1939 (1905). — W. Traube und E. Lehmann, B. **34**, 1980 (1901). ³⁾ Ingold, *Soc.* **119**, 316 (1921).