

Aus der Mutterlauge kann durch Ausfällen mit  $H_2O$  ein zweites Produkt isoliert werden. Aus Alkohol umkrystallisiert: feine, gelbe Nadeln vom Smp. 180—181°.

$C_{30}H_{20}O_2N_2$  Ber. C 81,80 H 4,58 N 6,36% Mol.-Gew. 440,47  
Gef. „ 81,19 „ 4,74 „ 6,95% „ „ 436 ± 3%

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Chemischen Instituts der Universität (Frl. Dr. Bussmann) ausgeführt.

Den Herren Dr. H. Salomon und Prof. Dr. R. Wizinger sind wir für wertvolle Diskussionen, Frl. G. Fleckenstein und Frl. U. Lauchenaue für ihre experimentelle Mitarbeit zu Dank verpflichtet.

Der Gesellschaft für Chemische Industrie Basel, die uns durch Überlassung einer grösseren Menge der Ausgangsmaterialien unterstützte, sei auch an dieser Stelle verbindlichst gedankt.

Zürich, Physikalisch-Chemisches Institut der Universität.

## 147. Über Thiophanverbindungen VI. Reduktionsprodukte von Thiophanon-3-derivaten

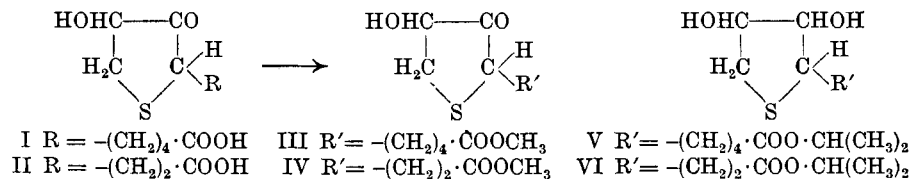
von P. Karrer und H. Schmid.

(3. VII. 44.)

Vor einiger Zeit beschrieben wir das 2-[ $\delta$ -Carboxybutyl]-4-oxy-thiophanon-3<sup>1)</sup> (Formel I) und das 2-[ $\beta$ -Carboxyäthyl]-4-oxy-thiophanon-3<sup>2)</sup> (Formel II). Über die Einwirkung von Aluminiumisopropylat und Isopropylalkohol auf die Methylester III und IV dieser beiden Verbindungen berichten wir nachstehend.

Diese beiden Ester lassen sich durch Einwirkung von genau 1 Mol ätherischer Diazomethanlösung auf die in reinstem Dioxan gelösten Säuren I und II gewinnen. Ein Überschuss von Diazomethan ist zu vermeiden, weil sonst z. T. ölige Produkte entstehen. Die Ester III und IV sind relativ beständige Verbindungen, die ammoniakalische Silbernitratlösung stark reduzieren.

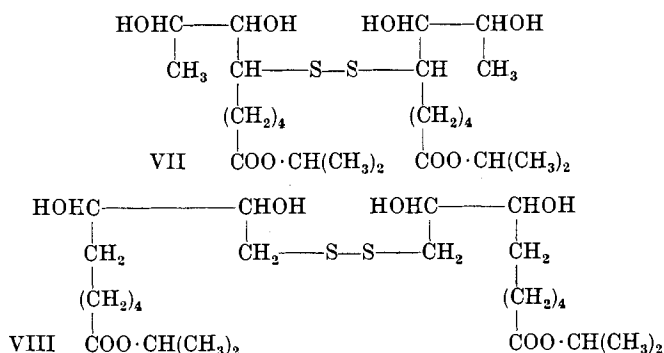
Bei der Reduktion der beiden Ester III und IV mit Aluminiumisopropylat in Isopropanol-Benzol-Mischung entstehen neben öligen Stoffen in einer Ausbeute von 30—40 % Verbindungen, in denen wir die 3,4-Dioxy-thiophanderivate V und VI vermuteten (durch Umeesterung bilden sich aus den Methylestern III und IV die Isopropylester der Reduktionsprodukte).



<sup>1)</sup> P. Karrer, R. Keller, E. Usteri, Helv. 27, 237 (1944).

<sup>2)</sup> P. Karrer, F. Kehrer, Helv. 27, 142 (1944).

Wir haben besonders das Reduktionsprodukt des 2-[ $\delta$ -Carboisopropoxybutyl]-4-oxy-thiophanons-3 (III) näher untersucht. Dieses schmilzt bei 96° und reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung nicht. Die Analysenwerte für Kohlenstoff und Schwefel stimmen mit den von der Formel V geforderten überein, jedoch liegt der Wasserstoffgehalt um 0,4–0,5 % höher, und entsprechend erhöhte Wasserstoffwerte zeigten auch die hergestellten Derivate dieser Verbindung (Nitrobenzoesäure-ester, Toluolsulfonsäure-ester und Acetonverbindung). Dazu kommt, dass das Reduktionsprodukt des Ketons III, ferner sein Nitrobenzoesäure-ester und sein Acetonderivat bei der Bestimmung nach *Rast* Werte ergaben, welche in einzelnen Fällen ungefähr mit den doppelten der von Formel V verlangten übereinstimmten. Auf Grund dieser Feststellungen haben wir die Möglichkeit ins Auge gefasst, dass bei der Reduktion der Ketone III und IV nach *Meerwein-Ponndorf* mit Aluminiumisopropylat und Isopropylalkohol nicht die normalen Reduktionsprodukte V und VI gebildet wurden, sondern dass die Reduktion weiterging und zu einer Aufspaltung des Thiophanringes führte. Das hierbei primär gebildete Mercaptan wäre dann durch den Luft-sauerstoff zu einem Disulfid oxydiert worden, für welches die Struktur-bilder VII oder VIII in Betracht kämen:



Mit solchen Formeln würden die Analysenergebnisse und Molekulargewichtsbestimmungen in Übereinstimmung stehen. Ferner kann man zu ihren Gunsten anführen, dass bei der Behandlung des Reduktionsproduktes in schwefelsaurer Lösung mit Zinkstaub eine Lösung erhalten wird, die Mercaptanreaktionen zeigt, d. h. die für Thioalkohole charakteristischen Silber- und Kupfersalze entstehen lässt.

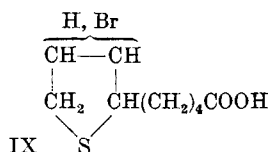
Trotzdem können wir uns nicht entschliessen, die bimolekularen Formeln VII oder VIII für das Reduktionsprodukt des 2-[ $\delta$ -Carboisopropoxybutyl]-4-oxy-thiophanons-3 (III) als sehr wahrscheinlich anzusehen; denn die Aufspaltung des Thiophanringes durch Isopropylalkohol-Aluminiumisopropylat wäre ohne Analogie. Zwar beschränkt sich die Reduktion nach *Meerwein-Ponndorf* nicht ausschliesslich auf

Oxogruppen; Benzophenon und Benzhydrol können dabei bis zum Kohlenwasserstoff reduziert und auch Nitrosogruppen können angegriffen werden<sup>1)</sup>. Die Reduktion von Thioäthern und Äthern hat man aber unter solchen Bedingungen bisher nie beobachtet. Daher ziehen wir für das Reduktionsprodukt des Ketons III nach wie vor die monomolekulare Formulierung V und in entsprechender Weise für das Reduktionsprodukt von IV die Formel VI in erster Linie in Betracht. Gegen die disulfidischen Formeln VII und VIII spricht auch die Indifferenz der Verbindung gegen ammoniakalische Silbersalzlösung, welche durch Disulfide beim Kochen meistens geschwärzt wird.

In dem krystallisierten Reduktionsprodukt des 2-[ $\delta$ -Carboisopropoxybutyl]-4-oxy-thiophan-3 liegen die beiden Hydroxyle cis-ständig, denn die Substanz lässt sich mit Aceton zu einer Isopropylidenverbindung kondensieren (Sdp.<sub>0,01 mm</sub> 230° Badtemperatur unter Zersetzung). Ferner beschreiben wir einen p-Nitrobenzoesäure-ester (Smp. 132—133°) und p-Toluolsulfonsäure-ester dieser Verbindung.

Durch alkalische Verseifung des Reduktionsproduktes wird die diesem Isopropylester zugrunde liegende freie Säure (Smp. 142—143°) gebildet.

Wie weiter oben gesagt wurde, entstehen bei der Reduktion des Ketons III neben der krystallisierten Verbindung ölige Nebenprodukte. Als wir diese in Eisessig mit Bromwasserstoff behandelten, erhielten wir eine krystallisierende Substanz (Smp. 84,5—85,5°), welche ein 2-[ $\delta$ -Carboxybutyl]-brom-thiophan ist, welches das Bromatom in 3- oder 4-Stellung enthält (Formel IX). Die Bildung dieser Verbindung lässt erkennen, dass sich bei der Reduktion des Oxyketons III mit Isopropylalkohol-Aluminiumisopropylat auch Vorgänge abspielen, die zur Eliminierung eines Sauerstoffatoms führen.



### Experimenteller Teil.

2-[ $\delta$ -Carbomethoxybutyl]-4-oxy-thiophan-3-on (Formel III).

1,278 g reines 2-[ $\delta$ -Carboxybutyl]-4-oxy-thiophan-3-on hat man in 10 cm<sup>3</sup> gereinigtem Dioxan gelöst und nach dem Zufügen von 2 cm<sup>3</sup> Methanol bei 2° unter andauerndem Umschwenken tropfenweise mit 1 Mol einer ätherischen Diazomethanlösung versetzt, wozu etwa 20 Minuten benötigt wurden. (Den Gehalt der mit peroxydfreiem Äther bereiteten und destillierten Diazomethanlösung hat man unmittelbar vorher unter Einhaltung der gleichen Versuchsbedingungen durch eine Titration mit Benzoessäure ermittelt.) Nach einstündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde die gelb gefärbte Lösung filtriert und im Vakuum vollständig eingedampft. Beim Anreiben des Rückstandes mit Äther, der

<sup>1)</sup> Vgl. Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie I, S. 142, 143 (1943).

10% Petroläther enthielt, erhielt man nach dem Stehen im Eisschrank 0,982 g 2-[ $\delta$ -Carbomethoxybutyl]-4-oxy-thiophan-3-on vom Smp. 62—63°. Aus der Mutterlauge liessen sich noch weitere geringe Anteile dieses Produktes gewinnen. Im Durchschnitt mehrerer Versuche lag die Ausbeute bei 65—70% der Theorie. Schmelzpunkt des reinen Stoffes: 66° (aus Äther).

$C_{10}H_{16}O_4S$ (232,29)	Ber. C 51,70	H 6,94	S 13,80	$OCH_3$ 13,36%
	Gef. „ 51,77	„ 6,53	„ 13,02	„ 13,71%

Reduktion des 2-[ $\delta$ -Carbomethoxybutyl]-4-oxy-thiophan-3-ons mit Aluminiumisopropylat.

In einer geeigneten Schliffapparatur, die mit einem Gaseinleitrohr, einem *Widmer*-Aufsatz und einem absteigenden Kühler versehen war, hat man 4,47 g des oben beschriebenen, im Hochvakuum getrockneten Ketolsäure-esters mit 150 cm<sup>3</sup> absolutem Isopropylalkohol, 80 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol und 60 g frisch destilliertem Aluminiumisopropylat unter Ausschluss von Feuchtigkeit und unter Durchleiten eines sorgfältig gereinigten und getrockneten Stickstoffstromes 16 Stunden zum Sieden erwärmt. Die Temperatur des Ölbadess wurde so gewählt, dass nach dieser Zeit etwa 100 cm<sup>3</sup> Destillat erhalten worden sind. Zur Vervollständigung der Umesterung fügte man nach 10 Stunden noch 35 cm<sup>3</sup> Isopropylalkohol zu. Schliesslich entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum und versetzte unter Kühlung zunächst mit Wasser und dann mit der zur Lösung des Aluminiumhydroxyds berechneten Menge 20-proz. Schwefelsäure. Diese mit Kochsalz versetzte Lösung zog man zuerst von Hand, dann im Extraktor mit Äther aus, wusch die vereinigten Ätherauszüge mit einer gesättigten Kaliumbicarbonatlösung und trocknete über Natriumsulfat. Der nach dem Entfernen des Äthers erhaltene ölige Rückstand wurde im Hochvakuum bei 50° getrocknet und in einem Gemisch von 20 cm<sup>3</sup> absolutem Äther und 4 cm<sup>3</sup> Petroläther aufgenommen. Nach längerem Stehen im Eisschrank schieden sich 1,64 g farblose Krystalle ab, die mit vorgekühltem Äther gewaschen worden sind. Sie stellen das Reduktionsprodukt dar, für welches die Formeln V (eventuell VII oder VIII) in Betracht fallen. Nach dem Umlösen aus Äthanol-Wasser lag der Schmelzpunkt der in farblosen Blättchen krystallisierenden Verbindung bei 96°. Die Ausbeute betrug im Durchschnitt mehrerer Versuche 32%. Eine ammoniakalische Silbernitratlösung wird durch die Substanz auch in der Wärme nicht reduziert.

$C_{24}H_{46}O_9S_2$ (526,73)	Ber. C 54,72	H 8,80	S 12,17%
$C_{12}H_{22}O_4S$ (262,36)	Ber. „ 54,93	„ 8,45	„ 12,22%
	Gef. „ 55,20; 54,79	„ 8,86; 8,93	„ 11,74%
	Mol.-Gew. = 550; 538 ( <i>Rast</i> )		

Die Mutterlauge lieferte nach dem Eindampfen 3,32 g eines braun gefärbten Öles, das gleichfalls keine reduzierenden Gruppen mehr enthielt.

p-Nitrobenzoesäure-ester des vorbeschriebenen Reduktionsproduktes.

42 mg der vorbeschriebenen Verbindung wurden in 3 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst, mit 0,11 g p-Nitrobenzoylchlorid versetzt und 28 Stunden bei 18° stehen gelassen. Nach dem Zersetzen mit Eiswasser schüttelte man mit Chloroform aus und behandelte den Chloroformauszug nacheinander mit 5-proz. Salzsäure, mit gesättigter Kaliumbicarbonatlösung und endlich mit Wasser. Der schliesslich erhaltene Rückstand krystallisierte nach dem Anreiben mit Methanol und wurde zuerst aus Chloroform-Äther und dann aus Aceton-Wasser umkrystallisiert. Schmelzpunkt des farblosen p-Nitrobenzoesäure-esters 131—133° nach vorgängigem Sintern.

$C_{52}H_{58}O_{20}N_4S_2$ (1123,14)	Ber. C 55,60	H 5,21	N 4,98	S 5,71%
$C_{28}H_{28}O_{10}N_2S$ (560,37)	Ber. „ 55,71	„ 5,04	„ 5,00	„ 5,72%
	Gef. „ 55,94	„ 5,22	„ 5,00	„ 5,17%
	Mol.-Gew. 1026; 1075 ( <i>Rast</i> )			

p-Toluolsulfosäure-ester des Reduktionsproduktes.

Man löste 1,009 g der reduzierten Verbindung (Formel V) in 8 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und liess diese Lösung mit 2,5 g frisch destilliertem p-Toluol-sulfosäurechlorid in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Chloroform 24 Stunden bei 30—35° stehen. Hierauf wurde unter Kühlung mit Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 30—45 Minuten geschüttelt. Das abgeschiedene Öl wurde in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung gründlich mit 5-proz. Salzsäure, mit gesättigter Kaliumbicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen. Der nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand (1,87 g, das sind 85% der Theorie) liess sich nicht zur Krystallisation bringen und wurde deshalb zur Reinigung aus Äther-Petroläther umgefällt. Zur Analyse hat man im Hochvakuum bei 60° über Phosphorpentoxyd getrocknet.

C <sub>52</sub> H <sub>70</sub> O <sub>16</sub> S <sub>6</sub> (1142,6)	Ber. C 54,62	H 6,17	S 16,82	aktiv. H 0,00%
C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>8</sub> S <sub>3</sub> (570,72)	Ber. „ 54,71	„ 6,01	„ 16,85	„ „ 0,00%
	Gef. „ 54,88	„ 6,41	„ 16,43	„ „ 0,014%

Acetonverbindung des Reduktionsproduktes.

0,101 g der reduzierten Verbindung (Formel V) wurden mit 13 cm<sup>3</sup> reinstem absolutem Aceton, das 0,1 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure enthielt, 24 Stunden bei 18° stehen gelassen. Unter Eiskühlung hat man hierauf mit trockenem NH<sub>3</sub>-Gas gesättigt, vom ausgeschiedenen (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> abgesaugt und dieses mit absolutem Äther gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und nach dem Trocknen im Hochvakuum (80°, Phosphor-pentoxyd) ohne weiteres der Analyse unterworfen. Die Acetonverbindung ist ein leicht gelb gefärbtes Öl (0,115 g). Sie lässt sich im Hochvakuum (0,01mm) bei einer Badtemperatur von 230° nicht ohne geringe Zersetzung destillieren.

C <sub>30</sub> H <sub>54</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub> (606,83)	Ber. C 59,37	H 8,97	S 10,56%	
C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> S (302,42)	Ber. „ 59,57	„ 8,67	„ 10,60%	
	Gef. „ 59,17	„ 9,06	„ 10,45%	Mol.-Gew. = 544 ( <i>Rast</i> )

Verseifung des Reduktionsproduktes zur Säure.

Man liess eine Lösung von 0,269 g des Reduktionsproduktes in 1,5 cm<sup>3</sup> Methanol mit 5 cm<sup>3</sup> einer 2-proz. Natriummethylatlösung und einigen Tropfen Wasser 14 Stunden unter Stickstoff bei Raumtemperatur stehen. Hierauf befreite man im Vakuum weitgehend vom Methanol und säuerte mit verdünnter Salzsäure an. Die freie Carbonsäure schied sich nach dem Stehen im Kühlschrank in farblosen Krystallen vom Smp. 141—142° ab (0,180 g, entsprechend 83% der berechneten Menge). Der Schmelzpunkt stieg nach dem Umlösen aus Wasser auf 142—143°.

C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub> (442,57)	Ber. C 48,85	H 7,75	S 14,49%
C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> S (220,28)	Ber. „ 49,07	„ 7,32	„ 14,55%
	Gef. „ 48,96	„ 7,72	„ 14,72%

37 mg dieser Säure wurden in 7 cm<sup>3</sup> 0,5-n. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 3 Stunden mit 0,2 g Zinkstaub bei Zimmertemperatur gerührt. Man filtrierte vom Zinkstaub ab und engte das Filtrat im Vakuum ein. Das in Wasser schwer lösliche Ausgangsmaterial krystallisierte trotz Animpfen nicht mehr aus. Die Lösung gab nach dem Puffern auf p<sub>H</sub> 5 die für ein Mercaptan charakteristischen Silber- und Kupfersalze.

Einwirkung von Bromwasserstoff auf das ölige Produkt, das bei der Reduktion des 2-[δ-Carbomethoxybutyl]-4-oxy-thiophanons-3 nach *Meerwein-Ponndorf* entstanden ist.

In die Lösung von 3,32 g des öligen Anteils, der bei der Reduktion des Ketons III erhalten wird, in 15 cm<sup>3</sup> Eisessig wurde bei 105° (Badtemperatur) unter Wasserausschluss gasförmiger, trockener Bromwasserstoff eingeleitet. Nach 10-stündigem Einleiten, wobei etwa 8 cm<sup>3</sup> des Eisessigs abdestilliert waren, hat man die Lösung im Vakuum vom Eisessig befreit und den dunkel gefärbten Rückstand einige Male mit Äther ausgekocht. Der

nach dem Entfernen des Äthers verbleibende Rückstand wurde im Hochvakuum von den letzten Resten der Essigsäure befreit und abermals mit Äther ausgekocht. Den so erhaltenen Ätherauszug haben wir mit wenig Norit aufgekocht, filtriert und eingedampft. Dieser Rückstand wurde nun erschöpfend mit Petroläther ausgekocht, die erhaltene Lösung filtriert und eingengt. Nach dem Stehen im Eisschrank erhielt man 0,63 g farblose Kristalle, die nochmals aus Petroläther und dann 7mal aus Alkohol-Wasser umgelöst wurden. Hierbei soll möglichst schonend erwärmt werden. Man erhielt schliesslich, nach Verwendung von Norit, ein in farblosen Nadelchen krystallisierendes Produkt, das bei 84,5—85,5° schmolz. Es scheint nach der Analyse das 2-[ $\beta$ -Carboxybutyl]-3(oder)4-brom-thiophan (Formel IX) zu sein.

$C_9H_{15}O_2BrS$  (267,19)

Ber. C 40,45      H 5,66      Br 29,91 S 12,00 akt. H 0,38% Mol.-Gew. 267  
Gef. „ 40,47; 40,48    „ 5,75; 5,60    „ 30,52 „ 12,17    „ „ 0,42%    „ „ 281 (*Rast*)

2-[ $\beta$ -Carbomethoxyäthyl]-4-oxy-thiophanon-3 (Formel IV).

Diese Verbindung haben wir aus 2-[ $\beta$ -Carboxyäthyl]-4-oxy-thiophanon-3 (Formel II) in der gleichen Weise hergestellt, wie es bei der homologen Verbindung beschrieben ist. Aus 0,8142 g Säure erhielt man 0,536 g 2-[ $\beta$ -Carbomethoxyäthyl]-4-oxy-thiophanon-3, das sind 61,3% der Theorie. Schmelzpunkt der reinen Verbindung 62° (aus Äther).

$C_8H_{12}O_4S$  (204,24) Ber. C 47,04 H 5,92  $OCH_3$  15,20%  
Gef. „ 47,28    „ 5,57    „ 15,54%

Reduktion des Methylesters IV nach *Meerwein-Ponndorf*.

Die Apparatur und die Aufarbeitung waren dieselben wie sie bei der Reduktion der homologen Verbindung III beschrieben wurden. Man kochte 0,471 g Methylester und 7 g Aluminium-isopropylat mit 20 cm<sup>3</sup> absolutem Isopropanol und 10 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol. Nach 10 Stunden fügte man noch 15 cm<sup>3</sup> Isopropanol zu und setzte das Kochen 6 Stunden fort. Das schliesslich erhaltene Öl nahm man in 15 cm<sup>3</sup> absolutem Äther auf und liess nach der Zugabe von einigen Tropfen Chloroform im Eisschrank stehen. Man erhielt 0,215 g reduzierte Verbindung (Formel VI) in Form farbloser Kristalle, die zur weiteren Reinigung aus Chloroform-Äther und Alkohol-Wasser umkrystallisiert wurden. Smp. 97°

$C_{20}H_{38}O_8S_2$  (470,63) Ber. C 51,04 H 8,14 S 13,62%  
 $C_{10}H_{18}O_4S$  (234,1) Ber. „ 51,25    „ 7,75    „ 13,66%  
Gef. „ 50,89    „ 8,17    „ 14,05% Mol.-Gew. 302 (*Rast*).

Chemisches Institut der Universität Zürich.

## 148. Über Thiophanverbindungen VII.

### N-Acetylamino-thiophanon-3-carbonsäure-2-äthylester

von P. Karrer und H. Schmid.

(3. VII. 44.)

Im folgenden beschreiben wir die Synthese des 4-N-Acetyl-amino-thiophanon-3-carbonsäure-2-äthylesters (I). Diese Verbindung besitzt als Ausgangsmaterial für weitere synthetische Versuche in der Thiophanreihe ein gewisses Interesse.