

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 eingeengt. Nach dem Stehen im Eisschrank erhielt man 0,63 g farblose Krystalle, die nochmals aus Petroläther und dann 7mal aus Alkohol-Wasser umgelöst wurden. Hierbei soll möglichst schonend erwärmt werden. Man erhält 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-[δ -Carboxybutyl]-3(oder)4-brom-thiophan (Formel IX) zu sein.



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-[β -Carbomethoxyäthyl]-4-oxy-thiophanon-3 (Formel IV).

Diese Verbindung haben wir aus 2-[β -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-[β -Carbomethoxyäthyl]-4-oxy-thiophanon-3, das sind 61,3% der Theorie. Schmelzpunkt der reinen Verbindung 62° (aus Äther).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ (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 cm³ absolutem Isopropanol und 10 cm³ absolutem Benzol. Nach 10 Stunden fügte man noch 15 cm³ Isopropanol zu und setzte das Kochen 6 Stunden fort. Das schliesslich erhaltene Öl nahm man in 15 cm³ 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 Krystalle, die zur weiteren Reinigung aus Chloroform-Äther und Alkohol-Wasser umkristallisiert wurden. Smp. 97°

$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{S}_2$ (470,63) Ber. C 51,04 H 8,14 S 13,62%
 $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$ (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

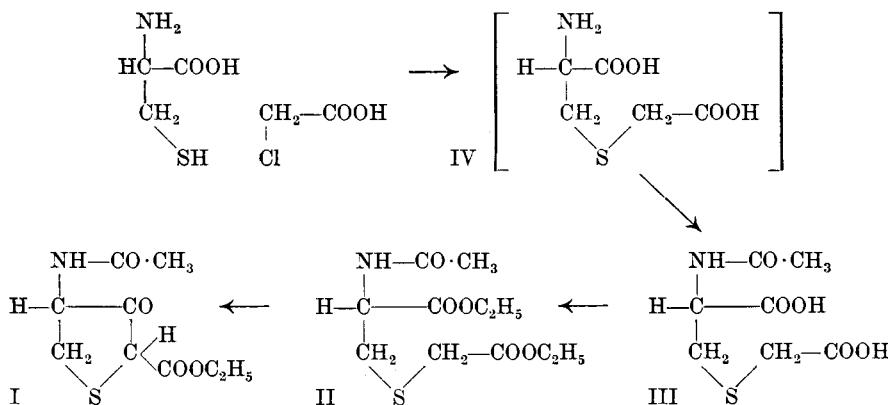
von P. Karrer und H. Schmid.

(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.

Vor einiger Zeit haben wir in dieser Zeitschrift über den Aufbau des Thiophanons-3 und einer Reihe von Derivaten dieser Verbindung berichten können¹⁾. Trotz zahlreicher Versuche ist es uns nicht gelungen, in diese Thiophanderivate eine oder mehrere Aminogruppen einzuführen. Auf Grund dieser Erfahrungen haben wir zum Aufbau des oben angeführten Thiophanonderivates (I) die Cyclisierung einer Verbindung herangezogen, die in ihrer Molekel die Aminogruppe in Form der N-Acetylgruppe von vorneherein schon besitzt. Es ist dies der N-Acetyl-S-carbäthoxymethyl-cystein-äthylester (II).

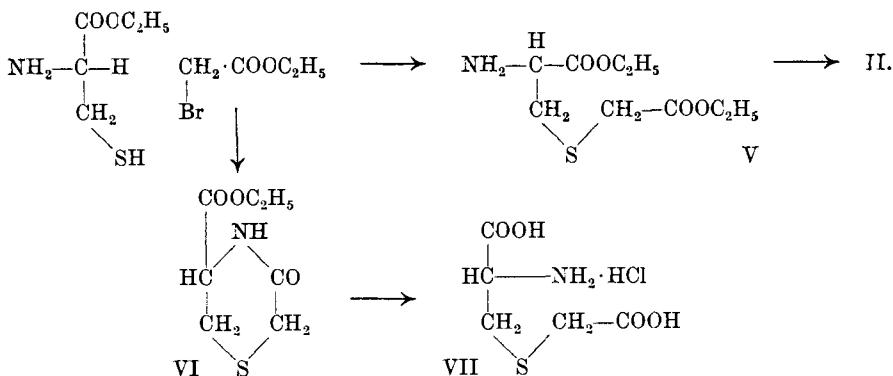
Die Synthese dieses Stoffes lässt sich auf dem folgenden Reaktionsweg leicht ausführen: Cystein wird als Dinatriumsalz in wässrigem Medium mit dem Natriumsalz der Chloressigsäure zum S-Carbäthoxymethyl-cystein (IV) kondensiert. Unter den angewandten Versuchsbedingungen haben wir aber dieses nicht isoliert, sondern gleich durch Behandeln mit Essigsäure-anhydrid in das ätherlösliche N-Acetyl derivat übergeführt. Das N-Acetyl-S-carbäthoxymethylcystein (III) ist ein Öl; dessen Äthylester (II) lässt sich durch Veresterung mit Alkohol und Schwefelsäure unschwer erhalten.



Wir haben auch versucht, den freien S-Carbäthoxymethylcystein-äthylester V durch Kondensation von Cystein-äthylester und Bromessigester in alkalischer Lösung zu gewinnen. Der gesuchte Ester bildete sich hierbei aber nur in sehr geringer Menge; als Hauptprodukt entstand das bei 90–91° schmelzende Thiolactam VI. Durch Verkochen mit konz. Salzsäure lässt sich der Lactamring zwar wieder aufspalten, wobei das Hydrochlorid des S-Carboxymethyl-cysteins (VII) vom Smp. 155–156° entsteht. Immerhin ist der erste Weg entschieden vorzuziehen, da auch die Acetylierung des S-Carbäthoxy-

¹⁾ Helv. **27**, 116, 124, 127 (1944).

methyl-cystein-äthylesters V zum N-Acetyl derivat II nur mit schlechter Ausbeute vor sich geht.



Die Cyclisierung des Esters II zum 4-N-Acetylamino-thiophanon-3-carbonsäure-2-äthylester (I) haben wir mit Natriumamid oder Natriumäthylat als Kondensationsmittel in inertnen Lösungsmitteln bei einer Temperatur von 40—50° vorgenommen. Bei dieser Reaktion bilden sich Gemische verschiedener Isomeren, die einerseits durch die verschiedene sterische Anordnung der beiden Substituenten $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ und $-\text{NH}-\text{COCH}_3$ im Ring oder andererseits durch Keto-Enolautomerie entstanden sein können. Denn der 4-N-Acetyl-amino-thiophanon-3-carbonsäure-2-äthylester (I) stellt ein Öl dar, das die richtigen Analysenzahlen zeigt. Nach längerem Stehen scheiden sich aus diesem Öl Krystalle aus, die mengenmässig etwa ein Drittel des ursprünglichen Öls ausmachen, dieselben Analysenzahlen und mit einer Eisen(III)-chloridlösung die gleiche blau-violette Farbreaktion wie das Ausgangsmaterial zeigen.

Versuche, in den 4-N-Acetylamino-thiophanon-3-carbonsäure-2-äthylester I über das Oxim eine weitere Aminogruppe einzuführen, schlugen fehl. Es entstanden bei der Reduktion des Oxims stets Produkte, die bedeutend zu wenig N enthielten.

Experimenteller Teil.

N-Acetyl-S-carbäthoxymethyl-cystein-äthylester (II).

Unter Durchleiten von Stickstoff hat man die Lösung von 15,0 g Cysteinhydrochlorid und 16,1 g Kaliumhydroxyd in 30 cm³ Wasser allmählich mit einer Lösung von 9,0 g Chloressigsäure und 9,6 g Kaliumbicarbonat in 40 cm³ Wasser versetzt, wobei eine deutliche Erwärmung eintrat. Nach halbstündigem Stehen bei Zimmertemperatur brachte man die Reaktion durch 30 Minuten langes Sieden zu Ende. Das gebildete S-Carboxymethyl-cystein haben wir nicht isoliert, sondern sogleich in das N-Acetyl derivat übergeführt: Zum Reaktionsgemisch wurden 11 g Kaliumhydroxyd, gelöst in 15 cm³ Wasser zugegeben und nach dem Abkühlen auf 5° unter kräftigem Röhren 22 cm³ destilliertes Essigsäure-anhydrid zutropfen gelassen. Nachdem das gesamte Essigsäure-anhydrid verbraucht worden war, säuerzte man unter Kühlung mit der berechneten Menge Salzsäure 1:1 an und extrahierte erschöpfend mit peroxydfreiem Äther.

Da das nach dem Abdampfen des Äthers zurückbleibende Öl (12,5 g) von noch unreinem N-Acetyl-S-carboxymethyl-cystein nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte, haben wir diese Dicarbonsäure durch 4-stündiges Kochen mit einer Mischung von 200 cm³ absolutem Alkohol und 2 cm³ konz. Schwefelsäure in den entsprechenden Diäthylester übergeführt. Danach wurde die Schwefelsäure mit Kaliumbicarbonat neutralisiert, der Alkohol im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser und Äther behandelt. Nach dem Ausschütteln der ätherischen Lösung mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und wenig Wasser wurde der Äther abgedampft und das verbleibende Öl im Hochvakuum destilliert. Bei einem Druck von 0,001 mm ging im Kugelröhren bis 138° (Luftbad) zunächst ein Vorlauf über (1,0 g); die Hauptmenge destillierte bei 145—150° (Luftbad) als dickflüssiges, gelblich gefärbtes Öl. Rückstand war nur sehr wenig vorhanden. Die Ausbeute an N-Acetyl-S-carbäthoxymethyl-cystein-äthylester betrug 9,7 g, das sind 36,8% der Theorie. Zur Analyse wurde die Destillation wiederholt.

C₁₁H₁₉O₅NS (277,33) Ber. C 47,63 H 6,91 N 5,05 S 11,56%
Gef. „ 47,30 „ 6,93 „ 5,01 „ 11,90%

Beim Versuch, den freien S-Carbäthoxymethyl-cystein-äthylester direkt durch eine Kondensation von Cystein-äthylester mit Bromessigester zu gewinnen, bildete sich dieses Produkt nur in sehr schlechter Ausbeute. Als Hauptprodukt entstand vielmehr das Thiolactam VI:

Unter Eis-Kochsalzkühlung hat man zu einer Lösung von 2,73 g Natrium in 80 cm³ absolutem Alkohol unter Feuchtigkeitsausschluss, Rühren und Durchleiten eines reinen Stickstoffstromes rasch 10,99 g Cystein-äthylester-hydrochlorid zugefügt. Nachdem sich alles Hydrochlorid umgesetzt hatte, liess man langsam 9,9 g Bromessigester in 10 cm³ absolutem Alkohol zutropfen. Nach 2-stündigem Stehen in der Kältemischung wurde die Reaktion durch kurzes Kochen zu Ende gebracht. Hierauf hat man den Alkohol im Vakuum entfernt, den Rückstand mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung gründlich mit einer Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Das schliesslich erhaltene Öl wog nach dem Trocknen im Hochvakuum 11 g.

Man nahm dieses in etwa 45 cm³ absolutem Äther auf und liess im Eisschrank stehen, wobei ein Teil des Thiolactams in farblosen Blättchen auskrystallisierte (2,0 g). Es besass, nach dem Umlösen aus Alkohol-Äther, den Smp. 91°.

C₇H₁₁O₃SN (189,23) Ber. C 44,43 H 5,86 N 7,40 S 16,95 OC₂H₅ 23,82%
Gef. „ 44,60 „ 6,00 „ 7,78 „ 16,89 „ 24,23%

Durch mehrstündigtes Kochen mit konz. Salzsäure unter Rückfluss lässt sich der Lactamring aufspalten. Die Salzsäure wird dann im Vakuum völlig entfernt. Der zunächst ölige Rückstand krystallisierte nach längerem Stehen im Vakuumexsikkator vollkommen durch. Zur Reinigung hat man das gebildete Hydrochlorid der Sulfidessigsäure-α-amino-β-propionsäure (VII) öfters mit wasserfreiem Aceton, worin es sehr schwer löslich ist, ausgekocht. Smp. 155—156° (Zersetzung).

C₅H₁₀NSCl (215,66) Ber. C 27,85 H 4,68 Cl' 16,44%
Gef. „ 28,07 „ 4,72 „ 16,34%

Die ätherische Mutterlauge der Thiolactamkrystallisation wurde mit Äther verdünnt und öfters mit eiskalter 3-proz. Salzsäure ausgeschüttelt. (Im Äther befanden sich weitere beträchtliche Anteile des Thiolactams, das erst etwa mit einer 10-proz. Salzsäure aus diesem extrahiert werden kann.)

Die salzaure wässrige Lösung hat man mit festem Kaliumbicarbonat übersättigt und dann ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde über wasserfreier Soda getrocknet und das Lösungsmittel unter Stickstoff abdestilliert. Das verbleibende Öl wurde im Kugelröhren bei einem Druck von 0,01 mm fraktioniert destilliert, wobei die Hauptmenge des S-Carbäthoxymethyl-cystein-äthylesters bei 110° (Luftbad) überging. Vor- und Nachlauf waren nur sehr wenig vorhanden. Die Ausbeute betrug 2,5 g.

C₉H₁₇O₄NS (235,30) Ber. C 45,94 H 7,28 N 5,95 S 13,63 OC₂H₅ 38,30%
Gef. „ 46,16 „ 7,27 „ 5,89 „ 14,70 „ 37,61%

Die Acetylierung dieser Base mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin liefert denselben N-Acetyl-S-carbäthoxymethyl-cystein-äthylester, der schon vorher beschrieben wurde.

4-N-Acetyl-amino-thiophanon-3-carbonsäure-2-äthylester (I).

Die Cyclisierung des N-Acetyl-S-carbäthoxy-methylcystein-äthylesters zum Thiophanonderivat kann entweder mit 2 Mol amorphem Natriumäthylat in Toluol bei einer Temperatur von 30—35° oder mit Natriumamid als Kondensationsmittel vorgenommen werden. Im folgenden beschreiben wir den Versuch mit Natriumamid:

In einer Schliffapparatur, die mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler versehen war, haben wir zu fein gepulvertem Natriumamid (1,584 g) in 15 cm³ absolutem Äther 5,63 g N-Acetyl-S-carbäthoxymethyl-cystein-äthylester, der in 25 cm³ absolutem Äther gelöst war, langsam zutropfen lassen. Man setzte das Rühren 8 Stunden lang fort, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung auf etwa 45° gehalten wurde. Danach goss man auf ein Gemisch von Eis und 4,5 cm³ Eisessig und ätherte nach dem Sättigen mit Kochsalz gründlich aus. Die Ätherlösung haben wir mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Es hinterblieben 3,0 g eines zähflüssigen Öles, das sich im Hochvakuum auch im Kugelröhren nicht ganz ohne Zersetzung destillieren liess: bei 0,03 mm kam bei 80—90° (Luftbad) zunächst ein Vorlauf; die Hauptmenge des 4-N-Acetyl-amino-thiophanon-3-carbonsäure-äthylesters-2 destillierte bei 150—155° (Luftbad) in einer Ausbeute von 1,7 g, das sind 36,3% der Theorie. Zur Analyse hat man die Destillation wiederholt. Die Substanz gibt in wässrig-alkoholischer Lösung mit einer Eisen(III)-chloridlösung eine intensive blaue Farbreaktion.

C ₉ H ₁₃ O ₄ NS (231,27)	Ber. C 46,74	H 5,67	N 6,06	S 13,86	OC ₂ H ₅ 19,48%
	Gef. „	46,68	„	5,95	„ 6,05 „ 14,21 „ 20,99%

Das erhaltene ölige Produkt ist ein Gemisch der zwei verschiedenen Stereoisomeren. Nach längerem Stehen schied sich eines dieser Isomeren krystallisiert ab. Der Schmelzpunkt dieser Substanz lag nach öfterem Umlösen aus Chloroform-Äther und Alkohol-Wasser bei 90—91° nach vorgängigem Sintern.

C ₉ H ₁₃ O ₄ NS (231,27)	Ber. C 46,74	H 5,67	N 6,06%
	Gef. „	46,85	„ 5,72 „ 6,31%

Oxim des 4-N-Acetyl-amino-thiophanon-3-carbonsäure-2-äthylesters.

Zu einer Lösung von 0,53 g des oben angeführten Thiophanonderivates in 3 cm³ Alkohol fügte man die Lösung von 0,40 g Hydroxylaminhydrochlorid und 0,6 g Kaliumacetat in 3 cm³ Wasser und erwärmt dieses Gemisch 3 Stunden auf 60°. Danach wurde der Alkohol im Vakuum verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit wenig Wasser gewaschen und der Äther abgedampft. Das zurückbleibende dunkel gefärbte Öl hat man in Alkohol aufgenommen und mit wenig Norit aufgekocht. Im Filtrat krystallisierte nach dem Zusatz von etwas Wasser eine Verunreinigung aus, von der abgetrennt wurde. Das Oxim erhielt man als dunkel gefärbte, fast feste Masse nach dem Ausfällen mit Wasser. Es liess sich nicht in krystallisierter Form gewinnen.

C ₉ H ₁₄ O ₄ N ₂ S (246,28)	Ber. N 11,38	Gef. N 11,18%
-------------------------------------------------------------------------	--------------	---------------

Die Reduktion des Oxims zum 2-Carbäthoxy-3-amino-4-N-acetylamino-thiophan liess sich nicht verwirklichen.