

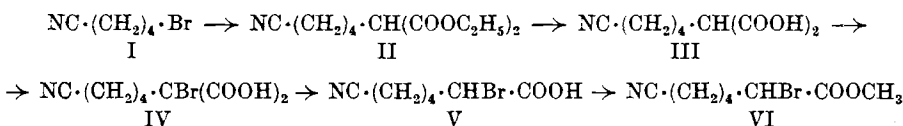
25. Über Thiophanverbindungen V¹⁾

von P. Karrer, R. Keller und E. Usteri.

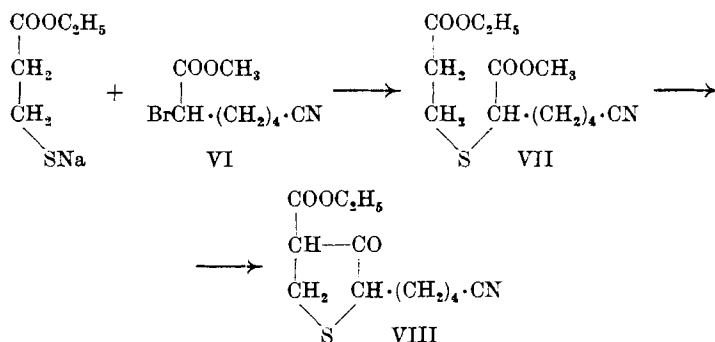
(21. XII. 43.)

In dieser Abhandlung werden eine Reihe von Thiophanderivaten beschrieben, die in 2-Stellung die Seitenkette $-(\text{CH}_2)_4\text{CN}$ oder $-(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ enthalten.

Aus 1-Brom-4-cyan-butan²⁾ (I) und Natriummalonester wurde der ω -Cyan-butyl-malonester (II) und aus diesem durch Verseifung die ω -Cyan-butyl-malonsäure (III) dargestellt. Die Bromierung dieser Substanz führte zur 1-Brom-5-cyan-pentandicarbonsäure-(1,1) (IV), die durch Destillation in die α -Brom- ω -cyan-capronsäure (V) überging. Für die weiteren Umsetzungen wurde aus letzterer der Methyl-ester (VI) hergestellt.



Den α -Brom- ω -cyan-capronsäure-methylester (VI) kondensierte man mit dem Natriumsalz des β -Mercapto-propionsäure-äthylesters zum $[\beta$ -Carbäthoxy-äthyl]- $[\alpha'$ -carbmethoxy- ω' -cyan-n-amy]-sulfid (VII), das sich durch Einwirkung von Natriumalkoholat in den 2- $[\omega$ -Cyanbutyl]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester (VIII) überführen liess.

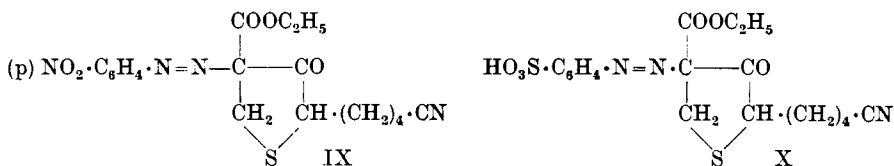


Die Verbindung lässt sich mit p-Nitrophenyldiazoniumchlorid und mit diazotierter Sulfanilsäure zu Azofarbstoffen kuppeln (For-

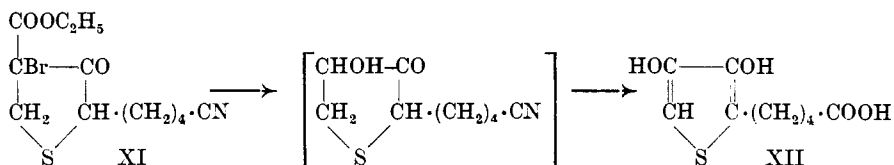
¹⁾ IV. Mitteil., vgl. Helv. **27**, 142 (1944).

²⁾ Cloke und Ayers, Am. Soc. **56**, 2144 (1934); Allen, Org. Synth. **8**, 52 (1928).

meln IX und X), die indessen nicht zum Aminoderivat der Thiophanonverbindung reduziert werden konnten.

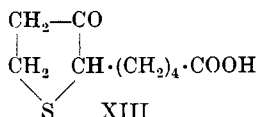


Bei der Einwirkung von Brom auf den 2-[ω -Cyanbutyl]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester (VIII) bildet sich ein unbeständiges Monobromderivat (XI), das beim Kochen mit verdünnter Mineralsäure allmählich verseift und durch den Luftsauerstoff oxidiert wird und dabei in das 2-[ω -Carboxybutyl]-3,4-dioxy-thiophen (XII) übergeht.



Das Dioxy-thiophenderivat XII gibt mit Eisen(III)-chlorid nach Art der Phenole Blaufärbung.

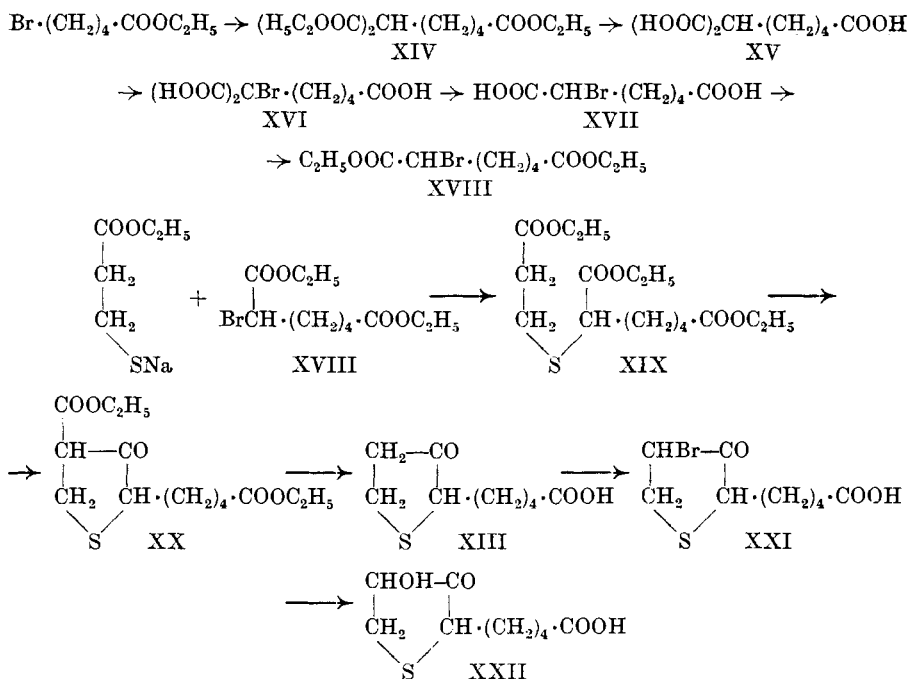
Beim Kochen des 2-[ω -Cyanbutyl]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylesters (VIII) mit einer Mischung von verdünnter Schwefelsäure und Eisessig wurde er verseift und decarboxyliert und in das 2-[ω -Carboxybutyl]-thiophanon-3 (XIII) übergeführt.



Dieselbe Verbindung stellten wir auf einem zweiten Wege her, der für die Herstellung grösserer Mengen dieser Substanz geeigneter ist. ω -Brom-valeriansäure-ester¹⁾ wurde mit Natrium-malonsäurediäthylester zum α -Carbäthoxy-pimelinsäure-diäthylester XIV kondensiert, dieser zur α -Carboxy-pimelinsäure (XV) verseift, diese zur α -Brom- α -carboxy-pimelinsäure (XVI) bromiert und letztere durch Decarboxylierung in die α -Brompimelinsäure (XVII) übergeführt. Den Diäthylester dieser Säure (XVIII) kondensierten wir hierauf mit dem Natriumsalz des β -Mercapto-propionsäure-äthylesters zum [β -Carbäthoxy-äthyl]-[α' , ϵ' -dicarbäthoxy-amyl]-sulfid (XIX) und führten mit diesem die Esterkondensation zum 2-[ω -Carbäthoxy-butyl]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester (XX) aus, der durch saure

¹⁾ H. Hunsdiecker, B. 75, 291 (1942).

Ketonspaltung in das 2-[δ -Carboxy-butyl]-thiophanon-3 (XIII) überging. Dieses erwies sich mit dem nach der oben beschriebenen Methode dargestellten Präparat identisch.



Endlich wurde das 2-[δ -Carboxy-butyl]-thiophanon-3 (XIII) zum 2-[δ -Carboxy-butyl]-4-brom-thiophanon-3 bromiert (XXI) und dieses, ohne vorgängige Isolierung, in das 2-[δ -Carboxy-butyl]-4-oxy-thiophanon-3 (XXII) übergeführt. Über weitere Umsetzungen mit der letztgenannten Verbindung wird in einer folgenden Abhandlung berichtet werden.

Experimenteller Teil.

ω -Cyan-butyl-malonester (Formel II).

Als Ausgangsmaterial diente das 1-Brom-4-cyanbutan¹⁾. Zu einer alkoholischen Suspension des Natriummalonesters, der aus 1,42 g Natrium, gelöst in 30 cm³ absolutem Alkohol und 10 g frisch destilliertem Malonsäure-diäthylester hergestellt worden war, wurden 2 g δ -Bromvaleronitril zugetropft und die Reaktion durch Erwärmen auf 50° in Gang gebracht. Hierauf liess man weitere 8 g δ -Brom-valeronitril allmählich zutropfen und kochte schliesslich das Reaktionsgemisch 6 Stunden am Rückflusskühler. Nach dieser Zeit war die Lösung annähernd neutral geworden ($p_H = 7-8$). Das ausgeschiedene Natriumbromid wurde abfiltriert und aus der Lösung der Alkohol durch Eindampfen im Vakuum entfernt. Den öligen Rückstand versetzte man hierauf mit der dreifachen Menge Äther, trennte den Ätherextrakt ab, wusch ihn mehrmals mit kleinen Mengen Wasser, trocknete über Calciumchlorid und verdampfte schliesslich das Lösungsmittel.

¹⁾ Am. Soc. **56**, 2144 (1934); Org. Synth. **8**, 52 (1928).

Bei der Destillation des Rückstandes erhielt man folgende Fraktionen:

Vorlauf: bis 100°, 11 mm Druck, vermutlich z. T. aus Malonester bestehend.

Mittellauf: Sdp. 127—129° bei 0,01 mm Druck, Ausbeute: 8 g.

Rückstand: teilweise bei ca. 200° im Hochvakuum destillierend, z. T. krystallin erstarrend.

Die Mittelfraktion besteht aus dem ω -Cyan-butyl-malonsäure-diäthylester. Ausbeute: 56—59% der Theorie (auf eingesetztes Brom-valeronitril berechnet).

$C_{12}H_{19}O_4N$	Ber. C 59,75	H 7,95	N 5,81%
(241,16)	Gef. „ 59,70	„ 8,04	„ 6,00%

ω -Cyan-butyl-malonsäure (Formel III).

Zu einer Mischung von 54,5 g ω -Cyan-butyl-malonsäure-diäthylester und 9 cm³ Alkohol gab man in Anteilen die Lösung von 30 g Kaliumhydroxyd in 25 cm³ Wasser und schüttelte gut durch. Alsbald setzte die Verseifung unter Erwärmung ein. Durch Kühlen wurde die Temperatur unterhalb +45° gehalten; schliesslich liess man die Reaktionsmischung 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen.

Hierauf extrahierten wir die alkalische Reaktionsmasse im Scheidetrichter dreimal mit je 50 cm³ Äther, trockneten die Extrakte mit Natriumsulfat und verdampften das Lösungsmittel. Es blieb sehr wenig eines öligen Rückstandes zurück, der sich unter 11 mm Druck nicht destillieren liess.

Der von den Äther-löslichen Nebenprodukten befreite Rückstand, der das Kaliumsalz der Cyan-butyl-malonsäure enthielt, wurde unter sehr guter Kühlung durch allmähliche Zugabe von konz. Salzsäure zersetzt. Nachdem die Flüssigkeit saure Reaktion angenommen hatte ($p_H = 2$), schied sich die freie ω -Cyan-butyl-malonsäure als Öl ab. Sie wurde durch 6malige Extraktion mit je 50 cm³ Äther ausgezogen. Durch Extraktion der etwas verdünnten wässerigen Phase mit Äther im Extraktionsapparat liessen sich noch weitere geringe Anteile der Säure extrahieren.

Die vereinigten Ätherauszüge haben wir mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nachdem man den Rückstand zur Entfernung geringer Mengen flüchtiger Anteile eine halbe Stunde auf dem siedenden Wasserbad unter 11 mm Druck erhitzt hatte, erstarrte er beim Abkühlen und Kratzen. Die Krystallmasse wurde nach dem Zerreiben in kochendem Äther gelöst und die Ätherlösung eingengt, worauf die ω -Cyan-butyl-malonsäure in farblosen Krystallen vom Smp. 116° auskrystallisierte.

Ausbeute bei verschiedenen Ansätzen: 90—93%.

$C_8H_{11}O_4N$	Ber. C 51,89	H 5,94	N 7,56%
(185,10)	Gef. „ 51,93	„ 6,10	„ 7,73%

1-Brom-5-cyan-pentandicarbonsäure-(1,1) (Formel IV).

13,5 g ω -Cyan-butyl-malonsäure wurden in 400 cm³ absolutem Äther in der Wärme gelöst, die Lösung in einen mit Kühler und Rührwerk versehenen Dreihalskolben von 500 cm³ filtriert, 200 cm³ des Lösungsmittels wegdestilliert und hierauf 50 cm³ Tetrachlorkohlenstoff zugesetzt. Dann liess man im Verlaufe von 45 Minuten bei 20° unter Rühren und Belichten eine Lösung von 3,9 cm³ Brom in 10 cm³ Tetrachlorkohlenstoff zutropfen. Das Brom wurde an der Eintropfstelle sogleich unter Entfärbung gebunden. Erst am Ende der Zugabe der Bromlösung trat eine schwache Rotgelfärbung auf, die einen leichten Bromüberschuss anzeigte.

Der Äther wurde abdestilliert, das verbleibende Öl erneut dreimal mit Äther aufgenommen und das Lösungsmittel jeweilen wieder abgedampft. Die zurückgebliebene 1-Brom-5-cyan-pentandicarbonsäure-(1,1) konnte nicht krystallisiert werden. Sie wurde im Rohzustand direkt in die α -Brom- ω -cyan-capronsäure übergeführt.

α -Brom- ω -cyan-capronsäure (Formel V).

Zur Decarboxylierung haben wir die vorbeschriebene Dicarbonsäure 7 Stunden unter Wasserstrahlpumpen-Vakuum auf dem siedenden Wasserbad gehalten. Am Schlusse

hatte die anfangs kräftige Kohlendioxyd-Entwicklung vollständig aufgehört. Der Rückstand hatte dunkle Farbe angenommen. Nach dem Erkalten liess sich durch Zugabe der 15fachen Menge Äther ein grosser Teil der braunen Nebenprodukte abscheiden, die sich beim Schütteln der Lösung an der Gefässwand festsetzten.

Die filtrierte Ätherlösung der Monocarbonsäure haben wir eingengt. Die α -Brom- ω -cyan-capronsäure konnte nicht krystallisiert erhalten werden und bei der Hochvakuumdestillation zersetzte sich ein erheblicher Anteil. Deshalb haben wir aus dem Rohprodukt direkt den Methylester dargestellt.

α -Brom- ω -cyan-capronsäure-methylester (Formel VI).

Die Veresterung erfolgte durch Zugabe einer ätherischen Diazomethanolösung zur ätherischen Lösung der Säure bei 0°. Nach ca. 2 Stunden wurden überschüssiges Diazomethan und das Lösungsmittel abdestilliert und der ölige Rückstand im Vakuum fraktioniert. Der α -Brom- ω -cyan-capronsäure-methylester destillierte bei 114–116° unter 0,02 mm Druck, wurde aber nicht ganz rein erhalten, indem der Bromgehalt etwas tief und der Kohlenstoffwert dementsprechend etwas hoch ausfielen.

$C_8H_{12}O_2NBr$	Ber. C 41,02	H 5,17	N 5,98	Br 34,15%
(234,02)	Gef. „ 41,96	„ 5,23	„ 6,25	„ 32,00%

$[\beta$ -Carbäthoxy-äthyl]- $[\alpha'$ -carbmethoxy- ω' -cyan-n-ämyl]-sulfid
(Formel VII).

Zu einer Natriumäthylatlösung, die aus 3,98 g Natrium und 80 cm³ absolutem Alkohol bereitet worden war, wurden bei 0° 25,5 g β -Mercapto-propionsäure-äthylester zutropft. Hierauf gab man unter Schütteln und Kühlen mit Eis-Kochsalz-Mischung 38 g α -Brom- ω -cyan-capronsäure-methylester in Anteilen während ca. 40 Minuten hinzu. Es erfolgte sogleich Ausscheidung von Natriumbromid. Nachdem das Reaktionsgemisch eine Stunde in der Kälte und hierauf 2 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde es eine halbe Stunde auf dem Wasserbad gekocht.

Nach dem Erkalten nutschte man das ausgefallene Natriumbromid ab und engte die alkoholische Lösung im Vakuum stark ein. Hierauf nahm man den öligen Rückstand mit Äther auf. Das ungelöste Natriumbromid wurde in wenig Wasser gelöst und mit dieser Lösung die Ätherphase gewaschen. Diese wurde hierauf mit Natriumbicarbonatlösung, dann mit Wasser mehrmals ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand gab bei der Hochvakuumdestillation folgende Fraktionen:

Vorlauf: bis ca. 120° bei 0,01–0,02 mm Druck.

Hauptfraktion: Sdp. 162–165°, schwach gelbstichiges Öl.

Die Hauptfraktion ist das $[\beta$ -Carbäthoxy-äthyl]- $[\alpha'$ -carbmethoxy- ω' -cyan-n-ämyl]-sulfid. Ausbeute 78% der Theorie.

$C_{13}H_{21}O_4NS$	Ber. C 54,31	H 7,37	N 4,87	S 11,16%
(237,23)	Gef. „ 54,50	„ 7,35	„ 4,92	„ 10,50%

2- $[\omega$ -Cyan-butyl]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester
(Formel VIII).

5,85 g (2 Äquivalente) Natrium wurden unter heissem Xylol fein zerteilt, hierauf das Xylol durch 100 cm³ Toluol ersetzt und zu dieser Mischung im Laufe einer Stunde unter gelegentlichem Umschütteln 14,1 cm³ Äthylalkohol (2 Äquivalente) unter Feuchtigkeits- und Kohlendioxyd-Ausschluss zugegeben. Die Reaktionsmischung blieb dann 14 Stunden stehen.

Das so dargestellte amorphe Natriumäthylat haben wir in einen Dreihalskolben übergeführt und hierauf unter Ausschluss von Feuchtigkeit und Kohlendioxyd und unter Rühren die Lösung von 36 g $[\beta$ -Carbäthoxy-äthyl]- $[\alpha'$ -carbmethoxy- ω' -n-ämyl]-sulfid, gelöst in 50 cm³ Toluol, im Verlaufe einer Stunde bei 35° zutropft. Nachher rührt man bei 45° das Reaktionsgemisch 6 Stunden weiter. Es färbte sich dabei allmählich braun. Gleichzeitig ging das Natriumäthylat in Lösung und das Natriumsalz der Enolform des gebildeten Thiophanonderivates schied sich als ein in Toluol unlösliches Öl ab.

Die Reaktionsmischung wurde auf 200 g Eis-Wasser gegossen, dem 30 cm³ Eisessig zugesetzt worden waren, und die Toluolphase nach dem Durchschütteln von der wässrigen Schicht getrennt.

Den Toluolauszug haben wir zur Entfernung saurer Bestandteile mit Natriumbicarbonatlösung, hierauf mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Toluol im Vakuum entfernt. Der Rückstand ergab bei der Destillation im Hochvakuum aus einer Kugelhöhre 24 g eines kaum gefärbten Öles vom Sdp. 153—155° (Luftbadtemperatur) bei 0,01—0,02 mm Druck. Vor- und Nachlauf waren sehr gering. Ausbeute 74% der Theorie. Die Verbindung ist der 2-[ω-Cyan-butyl]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester.

C ₁₂ H ₁₇ O ₃ NS	Ber. C 56,46	H 6,74	N 5,49	S 12,57%
(255,2)	Gef. „ 56,35	„ 6,54	„ 5,81	„ 12,05%

Aus der wässrig-essigsäuren Schicht liess sich nach der Neutralisation mit Natriumbicarbonat und Ausziehen mit Äther eine kleine Menge (2 g) derselben Verbindung isolieren.

2-[ω-Carboxy-butyl]-3,4-dioxy-thiophen (Formel XII).

4 g des 2-[ω-Cyan-butyl]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylesters (VIII) wurden in 40 cm³ trockenem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und zu der in einem mit Calciumchloridrohr verschlossenen Dreihalskolben befindlichen Flüssigkeit unter Rühren im Laufe von 60 Minuten bei 0° eine Lösung von 2,6 g Brom (4% Überschuss) in 25 cm³ Tetrachlorkohlenstoff zugetropft. Die Entfärbung des Broms erfolgte im Ausmass des Zutropfens. Die Lösung färbte sich rötlich und trübte sich durch Ausscheidung zähflüssiger rötlicher Anteile (A), die sich an der Gefässwand absetzten.

Hierauf haben wir die Tetrachlorkohlenstofflösung von den unlöslichen Anteilen (A) abgegossen und das Lösungsmittel im Vakuum bei 20° entfernt. Der Eindampfungsrückstand (B) und die vorher ausgefallenen Anteile (A) wurden getrennt mit Wasser sorgfältig durchgerührt und 2 Stunden stehen gelassen. Dabei ging die ursprünglich rotbraune Farbe der Niederschläge in gelb über. Durch Ausschütteln mit Äther liess sich die Hauptmenge der Reaktionsprodukte in diesen überführen.

Die Ätherlösungen von A und B wurden hierauf vereinigt, durch 5maliges Ausschütteln mit je 3 cm³ Natriumbicarbonatlösung in saure (C) und neutrale Anteile (D) getrennt. Die Bicarbonatlösung liessen wir sogleich in verdünnte Schwefelsäure einfließen und nahmen das ausgeschiedene Öl in Äther auf. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben 20 mg einer krystallisierten Substanz zurück, die etwa 7% Brom enthielt.

Die mit Bicarbonat nicht extrahierbaren Anteile (D) betrugen 3,6 g. Sie wurden mit 130 cm³ einer Mischung, die 45 Vol.% Wasser, 45 Vol.% Alkohol und 10 Vol.% Schwefelsäure enthielt, während 6 Stunden gekocht. Hierauf engte man die Flüssigkeit auf das halbe Volumen ein, neutralisierte den grösseren Teil der Schwefelsäure mit Soda, zog mit Äther aus und trennte die in die Ätherschicht gegangenen Anteile durch Ausschütteln mit wässriger Natriumbicarbonatlösung in eine saure und neutrale Fraktion.

Die in Bicarbonat gegangenen sauren Anteile, die beim Ansäuern ausfielen, bildeten ein braunes Öl. Es wurde mit Wasser ausgekocht und die Lösung heiss filtriert. Dabei blieben die braunen öligen Anteile auf dem Filter zurück und aus dem Filtrat krystallisierte beim Abkühlen eine Verbindung, die nach dem Umkrystallisieren aus Wasser farblose Krystalle vom Smp. 183° bildete. Sie gab mit Eisen(III)-chlorid tiefblaue Färbung. Ausbeute 0,15 g. Die Verbindung ist das 2-[ω-Carboxy-butyl]-3,4-dioxy-thiophen.

C ₉ H ₁₂ O ₄ S	Ber. C 50,0	H 5,54%
(216,1)	Gef. „ 50,3	„ 5,48%

Die aus der sauren Hydrolyse zurückgewonnenen neutralen Anteile, die immer noch die Hauptmenge der eingesetzten Substanz bildeten, wurden noch zweimal in gleicher Weise in der Hitze weiter hydrolysiert. Dabei konnten weitere 0,2 g des vorgenannten Thiophen-Derivates isoliert werden.

2-[δ -Carboxy-butyl]-thiophanon-3 (Formel XIII).

1 Teil 2-[ω -Cyan-butyl]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester (Formel VIII) wurde mit der 7fachen Gewichtsmenge eines Gemisches, das aus 42,5 Vol.% Wasser, 42,5 Vol.% Eisessig und 15 Vol.% konz. Schwefelsäure bestand, 8 Stunden gekocht. Nachher blieb die Lösung noch einige Stunden bei Zimmertemperatur stehen und wurde, nachdem man die Schwefelsäure und einen Teil der Essigsäure durch Sodazusatz teilweise neutralisiert hatte, mit Äther ausgezogen. Den Ätherextrakt haben wir zur Entfernung gelöster Essigsäure mehrmals mit Wasser gewaschen und ihm hierauf durch Ausschütteln mit wässriger Sodalösung das gebildete 2-[δ -Carboxy-butyl]-thiophanon-3 entzogen. Nach dem Ansäuern der Sodalösung schied sich die Verbindung als Öl aus, das bald erstarrte. Beim Umkrystallisieren aus Wasser erhielt man farblose Blättchen vom Smp. 68°. Ausbeute ca. 60%.

$C_9H_{14}O_3S$	Ber. C 53,46	H 6,98	S 15,84%
(202,17)	Gef. „ 53,28	„ 6,90	„ 16,31%

α -Carbäthoxy-pimelinsäure-diäthylester (Formel XIV).

Zu einer Lösung, die 38,2 g Natrium in 580 cm³ absolutem Alkohol enthielt, wurden 400 g Malonsäure-diäthylester und hierauf 130 cm³ Benzol gegeben. Dann liess man dazu allmählich 400 g ω -Brom-valeriansäure-äthylester fliessen und kochte die Mischung 3 Stunden. Das ausgefallene Natriumbromid wurde abgenutscht, das Filtrat zur Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum eingengt und das zurückbleibende Öl in Äther aufgenommen. Diese Lösung haben wir mit der gesättigten wässrigen Auflösung des ausgefallenen Natriumbromids und hierauf mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und nachher fraktioniert. Der α -Carbäthoxy-pimelinsäure-diäthylester ging bei 184° und 15 mm Druck als farblose Flüssigkeit über. Ausbeute 84%.

$C_{14}H_{24}O_6$	Ber. C 58,31	H 8,39%
(288,33)	Gef. „ 58,08	„ 8,41%

α -Carboxy-pimelinsäure (Formel XV).

470 g des vorbeschriebenen Äthylesters haben wir in kleinen Anteilen unter Umschütteln und Kühlen zu einer Lösung von 350 g Kaliumhydroxyd in 300 cm³ Wasser gegeben und hierauf die Lösung 4 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und anschliessend im Extraktor mit Äther 20 Stunden extrahiert. Der Ätherextrakt hinterliess nach dem Verdampfen des Lösungsmittels einen viskosen Rückstand, den man bei 70° und 11 mm Druck 4 Stunden trocknete. Hierauf krystallisierte er beim Reiben mit dem Glasstab in kurzer Zeit vollständig. Die farblosen Krystalle schmolzen bei 88—89°. Ausbeute über 93%.

$C_8H_{12}O_6$	Ber. C 47,05	H 5,92%
(204,17)	Gef. „ 47,00	„ 6,10%

α -Brom- α -carboxy-pimelinsäure (Formel XVI).

Man löste 310 g α -Carboxy-pimelinsäure in 750 cm³ Äther und tropfte bei 25° unter Rühren 1,05 Äquivalente Brom, die in 150 cm³ Tetrachlorkohlenstoff gelöst waren, im Verlaufe von 2 Stunden zu. Nach 3-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden Lösungsmittel und überschüssiges Brom durch Destillation im Vakuum entfernt. Schon während des Einengens der Lösung krystallisierte die α -Brom- α -carboxy-pimelinsäure aus. Sie liess sich durch Auflösen in Äther und Zugabe von Tetrachlorkohlenstoff leicht umkrystallisieren und bildete farblose Krystalle vom Zersetzungspunkt 136—137°.

$C_8H_{11}O_6Br$ (283,08)	Ber. Br 28,23	Gef. Br 28,20%
---------------------------	---------------	----------------

α -Brom-pimelinsäure (Formel XVII).

Die α -Brom- α -carboxy-pimelinsäure wurde während 4 Stunden im Wasserstrahl-pumpen-Vakuum auf 120—145° erhitzt. Dabei erfolgte Kohlendioxyd-Abspaltung und

leichte Braunfärbung. Da es uns nicht gelang, die entstandene α -Brom-pimelinsäure zur Krystallisation zu bringen, haben wir sie ohne weitere Reinigung verestert.

Zu diesem Zweck wurden 370 g der rohen Säure mit 3 Liter absolutem Alkohol und 30 cm³ konz. Schwefelsäure 8 Stunden im Sieden gehalten. Hierauf neutralisierte man mit Natriumcarbonat und entfernte den Alkohol unter vermindertem Druck. Den Rückstand nahm man mit Äther auf, nutschte das ungelöste Natriumsulfat ab, verdampfte aus dem Filtrat den Äther und nahm mit dem Rückstand eine zweite Veresterung vor, indem man ihn mit 2 Liter absolutem Alkohol und 20 cm³ konz. Schwefelsäure erneut 7 Stunden kochte. Die Aufarbeitung erfolgte wie nach der ersten Veresterung.

Der gebildete α -Brom-pimelinsäure-diäthylester wurde zur weiteren Reinigung in ätherischer Lösung mit wässriger Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt und nach dem Verdampfen des Äthers im Hochvakuum fraktioniert. Farbloses Öl, Sdp. 101—103° unter 0,005 mm Druck. Ausbeute 390 g.

$C_{11}H_{19}O_4Br$	Ber. C 44,74	H 6,44%
(295)	Gef. „ 45,10	„ 6,58%

[β -Carbäthoxy-äthyl]-[α' , ϵ' -dicarbäthoxy-amy]-sulfid (Formel XIX).

In einem 1-Liter-Dreihalskolben, der mit Tropftrichter und einem Einleitungsrohr für Stickstoff versehen war, wurden 14,81 g Natrium in 220 cm³ Alkohol gelöst, worauf man bei 0° eine Lösung von 95,0 g β -Mercapto-propionsäure-ester in 75 cm³ absolutem Alkohol innerhalb einer Viertelstunde zutropfen liess. Hierauf haben wir die Mischung auf -20° gekühlt und innerhalb 2 Stunden die Lösung von 190 g α -Brom-pimelinsäure-diäthylester in 100 cm³ Alkohol unter Rühren zugetropft. Die Temperatur blieb stets zwischen -20 bis -15°. Hierauf liess man die Flüssigkeit sich auf Zimmertemperatur erwärmen, rührte 4 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur weiter und erhitze schliesslich noch 1½ Stunden am Rückflusskühler zum Sieden.

Das ausgefallene Natriumbromid wurde abgenutscht und aus dem Filtrat der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Den Rückstand nahmen wir mit etwas Wasser und Äther auf. Nach der Abtrennung der Ätherschicht wurde diese mit wässriger Natriumbicarbonat-Lösung, hierauf mit Wasser gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand haben wir einer Hochvakuumdestillation unterworfen. Nach einem kleinen Vorlauf destillierte das Reaktionsprodukt, das [β -Carbäthoxy-äthyl]-[α' , ϵ' -dicarbäthoxy-amy]-sulfid unter 0,02 mm bei 165—170°. Ausbeute 186 g = 83% der Theorie.

$C_{16}H_{28}O_6S$	Ber. C 55,17	H 8,04	S 9,19	OC_2H_5 38,79%
(348)	Gef. „ 54,83	„ 8,15	„ 9,03	„ 38,52%

2-[ω -Carbäthoxy-butyl]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester.
(Formel XX).

6,60 g Natrium wurden unter heissem Xylol pulverisiert, das Xylol abgegossen und durch 150 cm³ trockenes Toluol ersetzt; hierauf liess man unter Kühlung 13,2 g absoluten Äthylalkohol zufließen und liess die Reaktionsmischung unter Calciumchlorid-Verschluss über Nacht stehen. Dann haben wir unter ständigem Rühren und Einleiten von trockenem Stickstoff 50 g [β -Carbäthoxy-äthyl]-[α' , ϵ' -dicarbäthoxy-amy]-sulfid (XIX), gelöst in 70 cm³ Toluol, bei Zimmertemperatur innerhalb 2 Stunden zutropfen lassen. Die Reaktionstemperatur soll 20—30° nicht übersteigen und muss evt. durch Wasserkühlung geregelt werden. Man rührte 6 Stunden bei Zimmertemperatur, erwärmte hierauf 2 Stunden auf 35—40° und liess das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf wurde es auf Eis, dem 20 cm³ Eisessig zugesetzt worden waren, gegossen und mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung wurde mit Natriumbicarbonat entsäuert, getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus einer Kugelhöhre im Hochvakuum destilliert. Der 2-[ω -Carbäthoxy-butyl]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester destillierte ohne wesentliche Zersetzung unter 0,02 mm Druck aus einem Luftbad von 148—155°. Ausbeute 36 g = 82% der Theorie.

$C_{14}H_{22}O_5S$	Ber. C 55,62	H 7,28	S 10,59	OC_2H_5 29,80%
(302)	Gef. „ 55,31	„ 7,43	„ 9,98	„ 29,67%

2-[δ -Carboxy-butyl]-thiophanon-3 (Formel XIII).

Zur Ketonspaltung wurden 100 g der vorbeschriebenen Verbindung (XX) in 200 cm³ Eisessig gelöst, eine Mischung von 400 cm³ Wasser und 60 cm³ konz. Schwefelsäure hinzugefügt und die Flüssigkeit 4 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Die Verseifung vollzog sich unter starker Kohlendioxid-Entwicklung. Hierauf wurde mit 90 g Soda der grösste Teil der Schwefelsäure neutralisiert, die Lösung im Vakuum eingengt, mit Wasser wieder verdünnt und wieder eingedampft und der letztere Vorgang zur Entfernung der Essigsäure ein drittes Mal wiederholt. Ein Teil des gebildeten 2-[δ -Carboxy-butyl]-thiophanons-3 krystallisierte bereits aus der eingegengten Lösung aus. Diese wurde mit Äther ausgezogen, die Ätherlösung eingedampft und der krystallisierte Rückstand umkrystallisiert. Ausbeute 66 g = 100% der Theorie. Die Verbindung erwies sich identisch mit der aus 2-[ω -Cyan-butyl]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester (VIII) hergestellten Verbindung, über die weiter oben berichtet ist.

2-[δ -Carboxy-butyl]-4-oxy-thiophanon-3 (Formel XXII).

25 g 2-[δ -Carboxy-butyl]-thiophanon-3 (XIII) wurden in einem mit Rührwerk versehenen Dreihalskolben in 100 cm³ Methanol gelöst. Dann setzte man 70 cm³ Wasser hinzu und leitete unter Eiskühlung und Turbinieren mittelst eines Kohlendioxid-Stromes 20,0 g Brom ein. Innerhalb der ersten Stunde gaben wir allmählich weitere 70 cm³ Wasser hinzu. Der entstehende Bromwasserstoff wurde durch portionenweisen Zusatz von Calciumcarbonat gebunden, wobei die Menge des Calciumcarbonats stets so bemessen wurde, dass die Lösung noch kongosauer blieb. Das im Laufe der Reaktion (5 Stunden) fast vollständig ausgefallene Reaktionsprodukt wurde abgenutscht und mit 50-proz. Methanol gewaschen. Im Filtrat blieben ölige Anteile gelöst, die sich beim Einengen im Vakuum ausschieden.

Das krystalline Umsetzungsprodukt wurde zweimal aus Äthanol umkrystallisiert. Es ist das 2-[δ -Carboxy-butyl]-4-oxy-thiophanon-3 (XXII), Smp. 117—118°. Die Verbindung reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung stark. Ausbeute: 30% der Theorie.

$C_9H_{14}O_4S$	Ber. C 49,53	H 6,46	S 14,71%
(218,17)	Gef. „ 49,72	„ 6,16	„ 15,0%

Zur Herstellung des Dioxims kochte man die Lösung von 0,4 g der Oxy-Ketosäure XXII in einer Mischung von 6 cm³ Äthylalkohol und 8 cm³ Wasser mit 4 Äquivalenten Hydroxylaminhydrochlorid und der entsprechenden Menge Kaliumacetat während 2½ Stunden. Nach dem Erkalten der Lösung wurde das schon während des Kochens der Flüssigkeit ausgeschiedene Dioxim abfiltriert; durch Wasserzugabe zum Filtrat und teilweise Entfernung des Alkohols im Vakuum konnte eine weitere Menge der Verbindung erhalten werden. Das Dioxim ist in Alkohol und Aceton schwer löslich und schmilzt unter Zersetzung bei ca. 215°; der Zersetzungspunkt ist aber wesentlich abhängig von der Geschwindigkeit des Erwärmens und der Krystallgrösse.

$C_9H_{14}O_4N_2S$	Ber. C 43,90	„ 5,75	„ 11,38%
(246,1)	Gef. „ 43,43	„ 5,87	„ 10,90%

Azofarbstoffe aus 2-[ω -Cyan-butyl]-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-äthylester (Formel VIII).

Ein Azofarbstoff aus der Verbindung VIII und diazotiertem p-Nitranilin liess sich in folgender Weise herstellen. Zu einer Lösung von 2 g der Verbindung VIII in 60 cm³ Alkohol wurden 7,5 g wasserfreies Kaliumacetat und hierauf unter Umschütteln eine aus 2 Äquivalenten p-Nitranilin hergestellte p-Nitrophenyl-diazoniumsalzlösung zugesetzt; die in der Diazoniumsalzlösung vorhandene Salzsäure war so bemessen, dass ca. 50% Kaliumacetat im Überschuss vorlagen. Das Kupplungsprodukt schied sich teilweise in Form eines roten Öles aus. Nach einstündigem Stehen setzte man 250 cm³ Wasser hinzu, wodurch der Farbstoff vollständig gefällt wurde. Wir haben ihn mit Benzol ausgezogen, die Benzollösung mit 5-proz. wässriger Salzsäure, mit Wasser, Natriumbicarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen, getrocknet und filtriert. Nach dem Abdampfen des Lösungs-

mittels blieb ein zähflüssiges rotes Öl zurück, das in Alkohol schwer löslich war und durch mehrmaliges Umlösen aus heissem Alkohol gereinigt werden konnte. Die Ausbeute an dem Azofarbstoff IX betrug 2,8 g = 85% der Theorie.

$C_{18}H_{20}N_4O_5S$	Ber. C 53,46	H 4,98	N 13,85	OC_2H_5 11,1%
(404,22)	Gef. „ 52,78	„ 4,90	„ 13,75	„ 11,8%

Zu 2 g der Verbindung VIII, die zusammen mit 3,17 g pulverisiertem Kaliumacetat gelöst worden waren, setzte man unter Rühren eine wässrige Aufschlämmung von 2 g diazotierter Sulfanilsäure. Es bildete sich eine klare, rote Lösung des Reaktionsproduktes. Nach der Entfernung des Alkohols im Vakuum wurde der Rückstand in 30 cm³ Wasser aufgenommen und zur Entfernung ätherlöslicher Anteile mit diesem Lösungsmittel ausgeschüttelt. Die so gereinigte Lösung des Azofarbstoffs (X) haben wir direkt zu Reduktionsversuchen verwendet.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

26. Diginin.

3. Mitteilung¹⁾.

Abbau des Diginigenins zu einem Kohlenwasserstoff Diginan $C_{21}H_{36}$

von C. W. Shoppee²⁾.

(5. I. 44.)

In der ersten Mitteilung³⁾ über Diginin wurde gezeigt, dass sich dieses von W. Karrer⁴⁾ aus *Digitalis purpurea* isolierte, aber nicht herzwirksame Glycosid durch Hydrolyse in „Diginose“, einen Desoxy-Zucker der Formel $C_7H_{14}O_4$, und „Diginigenin“, ein Aglycon der Formel $C_{21}H_{28}O_4$ spalten lässt. Diginigenin (I) unterscheidet sich weitgehend von den Aglyconen der herzwirksamen *Digitalis*-Glycoside und besitzt vor allem keine Lactongruppe. Bisher konnte neben einer Doppelbindung eine sehr reaktive Carbonylgruppe (Sauerstoffatom als O^a gekennzeichnet) und eine sekundäre Hydroxylgruppe (O^b) nachgewiesen werden, während ein drittes Sauerstoffatom (O^c) wahrscheinlich in Form einer stark gehinderten Carbonylgruppe vorliegt. Die Funktion des letzten noch verbleibenden Sauerstoffatoms (O^d) ist unsicher. Möglicherweise ist es ätherartig gebunden. Im Nachfolgenden werden einige Ergebnisse des Abbaus dieses eigenartigen Aglycons beschrieben.

Versuche zum direkten oxydativen Abbau des Diginigenins (I) gaben keine eindeutigen Resultate. Es wurden dabei Gemische von sauren und neutralen Oxydationsprodukten erhalten, aus denen es nicht möglich war, einheitliche Substanzen zu isolieren. Bedeutend

¹⁾ 2. Mitteilung: C. W. Shoppee, T. Reichstein, *Helv.* **25**, 1611 (1942).

²⁾ Rockefeller Research Fellow an der Universität Basel.

³⁾ C. W. Shoppee, T. Reichstein, *Helv.* **23**, 975 (1940).

⁴⁾ „Festschrift für E. C. Barell“, Basel 1936, S. 238.