

1747. K. E. Schulte und N. Jantos*)

Zur Kenntnis der Acetylen-carbonsäuren

XI. Mitt.: Ungesättigte Thiolactone aus Thiopentin-(4)-säure

Aus der Abt. II des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 18. Juli 1958)

In der vorhergehenden Mitteilung¹⁾ berichteten wir über die Darstellung von ungesättigten Lactamen aus Alkin-(4)-säureaniliden. Da die Vinylierung von Thiolverbindungen durch Drucksynthese schon länger bekannt ist und ebenso die Anlagerung von Thioessigsäure an die Dreifachbindung²⁾, schien es in diesem Zusammenhang von Interesse, auch die Cyclisierung von Monothio-alkin-(4)-säuren zu untersuchen, da sie zu ungesättigten Thiolactonen führen müßte.

Monothiosäuren sind aus den Carbonsäuren zugänglich einmal durch Umsetzung mit Phosphorpentasulfid, weiterhin nach *P. Noble jr.* und *D. S. Tarbell*³⁾ durch Einwirkung der Carbonsäurechloride auf eine alkoholische Kaliumhydrogensulfid-Lösung bzw. nach *S. Sumner* und *T. Nelson*⁴⁾ auf eine Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin. Nach keinem dieser Verfahren konnte jedoch die Thiopentin-(4)-säure erhalten werden, da diese Verbindung bei Zimmertemperatur nicht sehr beständig ist und gleich weiterreagiert. So entstanden beim Erhitzen von Pentin-(4)-säure mit Phosphorpentasulfid neben einer nicht unerheblichen Menge Polymerisat zwei schwefelhaltige, nicht kristallisierende Substanzen, die beide keine endständige Acetylenbindung mehr besaßen. Die niedriger siedende Verbindung konnte als Thiotolen (I) (5-Methyl-thiophen) über das 2,3,4-Tribrom-5-methyl-thiophen nach *K. Egli*⁵⁾ identifiziert werden. Die zweite Verbindung reagierte mit Benzaldehyd, das erhaltene Derivat hatte die gleichen Eigenschaften wie das von *W. Steinkopf* und *F. Thormann*⁶⁾ beschriebene 3-Benzal-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydrothiophen; mit Anisaldehyd entsteht das 3-Anisal-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydrothiophen. Außerdem läßt sich diese Substanz mit Benzoylchlorid verestern; der Ester erwies sich mit dem von den gleichen Autoren beschriebenen

*) Teil der Dissertation *Norbert Jantos*, Freie Universität Berlin, 1959.

¹⁾ *K. E. Schulte* und *J. Reisch*, Arch. Pharmaz. Ber. dtch. pharmaz. Ges. 292, 51 (1959).

²⁾ *W. Reppe*, Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Chemie des Acetylens und Kohlenoxyds, Springer-Verlag Berlin 1949.

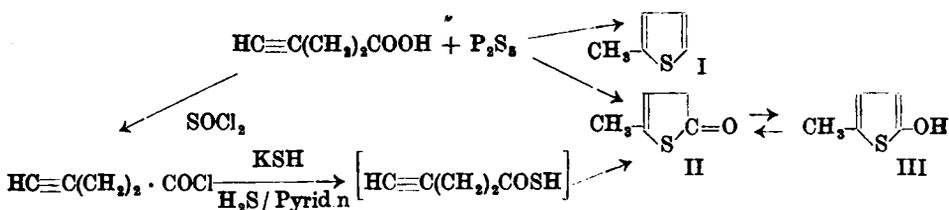
³⁾ *P. Noble jr.* und *D. S. Tarbell*, Org. Synth. 32, 101 (1952).

⁴⁾ *S. Sumner* und *T. Nelson*, Svensk kem. Tidskr. 54, 163 (1942).

⁵⁾ *K. Egli*, Ber. dtch. chem. Ges. 18, 544 (1885); *W. Kues* und *C. Paal*, Ber. dtch. chem. Ges. 19, 557 (1886).

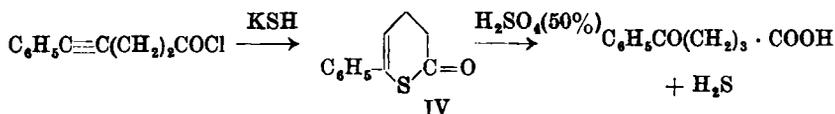
⁶⁾ *W. Steinkopf* und *F. Thormann*, Liebigs Ann. Chem. 540, 1 (1939).

Benzoesäureester des 5-Methyl-2-oxo-thiophens (III) (Thiotenol) identisch. Danach ist das erwartete ungesättigte γ -Thiolacton (II) entstanden, das auch in der tautomeren Oxy-Form (Thiotenol) reagieren kann.



Die Umsetzung des Pentin-(4)-säurechlorids mit alkoholischer Kaliumhydrogensulfid-Lösung sowie mit einer Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin führte unmittelbar zum γ -Thiolacton. Die zunächst bei der Destillation übergehende Thiopentin-(4)-säure reagierte in der Vorlage unter erheblicher Wärmeentwicklung weiter.

Aus der 5-Phenyl-pentin-(4)-säure ließ sich ebenfalls nicht die zugehörige Monothiosäure in der oben angedeuteten Weise darstellen. Bei der Umsetzung mit Phosphorpentasulfid trat hier völlige Verharzung ein, während aus dem 5-Phenyl-pentin-(4)-säurechlorid und alkoholischer Kaliumhydrogensulfid-Lösung in guter Ausbeute eine bei Zimmertemperatur flüssige farblose Substanz erhalten wurde. Aus dieser Verbindung entsteht bei der Behandlung mit 50%iger Schwefelsäure neben Schwefelwasserstoff Benzoylbuttersäure. Es kommt ihr danach die Konstitution eines ungesättigten δ -Thiolactons, 6-Phenyl-3,4-dihydrothiopyron-(2) (IV), zu, da beim Vorliegen eines Thiophenrings eine γ -Ketosäure entstanden wäre. Für diese Konstitution spricht auch der Umstand, daß diese Verbindung mit Benzoylchlorid keinen Ester bildet, während mit Anisaldehyd eine Kondensation eintritt; es entsteht das 3-Anisal-6-phenyl-3,4-dihydrothiopyron-(2). Ein ungesättigtes γ -Thiolacton müßte infolge der Ketoenoltautomerie auch zur Esterbildung befähigt sein.



Beschreibung der Versuche*)

5-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrothiophen

1. aus Pentin-(4)-säure: 22,3 g (0,23 Mol) Pentin-(4)-säure und 13,3 g Phosphorpentasulfid wurden mit 45 g Seesand gut verrieben und in einem 100-ml-Kolben mit Destillieraufsatz erhitzt. Es destillierte langsam ein rotbraunes, widerlich riechendes Öl in die Vorlage (11 g). 1. Fraktion Sdp.₂₂ = 96–98° C; Ausbeute 4 g Thiotolen.

*) Alle Versuche wurden in Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Die 2. Fraktion (Sdp.₂₂ = 105—107° C) enthielt noch nicht umgesetzte Pentin-(4)-säure, die durch Ausschütteln mit Wasser abgetrennt wurde. Sdp.₁₅ = 94—96° C. Ausbeute 3,5 g (13,4% d. Th.).

2. aus Pentin-(4)-säurechlorid: In einem 500 ml-Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen war, befand sich eine bei 0° C mit Schwefelwasserstoff gesättigte Lösung von 34 g Kaliumhydroxyd, 17,3 ml Wasser und 304 ml Äthanol. Hierzu wurden unter kräftigem Rühren 22 g (0,189 Mol) Pentin-(4)-säurechlorid langsam hinzuge tropft. Die Lösung färbte sich schwach gelb, es schied sich Kaliumchlorid aus. Das ausgeschiedene Kaliumchlorid wurde abgesaugt, die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und alkalisch gemacht. Zur Beseitigung eventuell gebildeter Nebenprodukte wurde ausgeäthert (Äther verworfen) und dann die wäßrige Schicht unter Eiskühlung mit 20%iger Schwefelsäure angesäuert. Dabei trat zunächst eine Trübung der Lösung, später Abscheidung eines Öls ein. Es wurde mit Äther dreimal ausgeschüttelt und die vereinigten Auszüge dreimal mit Wasser sowie einmal mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt und über Nacht mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Äthers wurde das Reaktionsprodukt im Vakuum unter N₂-Atmosphäre fraktioniert. Es ging eine farblose, stark sauer reagierende Flüssigkeit (7,3 g) bei Sdp.₁₉ = 74—77° C über, die beim Aufheben des Vakuums unter starker Wärmeentwicklung weiter reagierte. Bei der Destillation des in der Vorlage entstandenen Produktes gingen neben einem geringen Vorlauf und einem erheblichen Destillationsrückstand 2,1 g (9,75% d. Th.), Sdp.₁₈ = 93—98° C, über.

In der gleichen Apparatur wurden 100 ml Pyridin, das mit Schwefelwasserstoff gesättigt war, unter Eiskühlung innerhalb von 1—2 Stdn. 23,2 g (0,2 Mol) Pentin-(4)-säurechlorid hinzuge tropft. Nach dem Ansäuern mit 5n H₂SO₄ wurde in der schon beschriebenen Weise das sich ausscheidende Öl abgetrennt. Bei der Destillation trat die gleiche Erscheinung wie bei der des Umsetzungsproduktes von Pentin-(4)-säurechlorid mit alkoholischer Kaliumhydrogensulfidlösung auf. Sdp.₁₈ = 93—98° C. Ausbeute 2,1 g (9,2% d. Th.).

2,3,4-Tribrom-5-methylthiophen

1 g 2-Methylthiophen wurde so lange mit Bromwasser versetzt, bis die hinzugefügte Bromlösung nicht mehr entfärbt wurde. Das dabei entstandene rotbraune Öl (Gemisch aus isomeren Dibrom-2-methylthiophenen) wurde mit elementarem Brom versetzt und kräftig weitergeschüttelt. Es schied sich eine gelbbraune Kristallmasse ab. Sie wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp. 86° C (Lit. 86—87°)⁸⁾; weiße Nadeln.

3-Benzal-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydrothiophen

In einem 100 ml-Kolben wurden 3 g (0,026 Mol) 5-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrothiophen und 3 g (0,028 Mol) Benzaldehyd in 24 ml absolutem Alkohol gelöst. Unter Kühlung wurde in die Lösung bis zur Sättigung getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei sich die Reaktionslösung dunkelbraun färbte. Es schieden sich gelbe Kristalle ab. Nach zweistündigem Stehen wurden diese abgesaugt und aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 84° C. Ausbeute 0,5 g (9,45% d. Th.); gelbe Nadeln. Mit der nach *W. Steinkopf* und *F. Thormann*⁸⁾ dargestellten Verbindung trat keine Schmelzpunktdepression ein.

3-Anisal-5-methyl-5-oxo-2,3-dihydrothiophen

1,3 g (0,012 Mol) 5-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrothiophen und 1,6 g (0,012 Mol) Anisaldehyd wurden mit einigen Tropfen Dimethylamin in einem Reagenzglas 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit verdünnter Natrium-

bisulfidlösung ausgeschüttelt. Es schied sich ein viskoses rotbraunes Öl ab, das bei 0° C kristallisierte und zweimal aus Methanol umkristallisiert wurde. Schmp. 98°. Ausbeute 0,4 g (15,2% d. Th.); orangefarbene Nadeln.

$C_{13}H_{12}O_2S$ (232,3)	Ber.: C 67,2%	H 5,2%	S 13,8%
	Gef.: „ 66,6%	„ 5,27%	„ 13,4%

Benzoessäureester des 5-methyl-2-oxy-thiophens

3 g (0,026 Mol) 5-Methyl-2-oxo-2,3-dihydrothiophen wurden mit 4 g (0,029 Mol) frisch destilliertem Benzoylchlorid und 30 ml 10%iger Natronlauge in einem 100 ml-Kolben zum Sieden erhitzt und anschließend so lange kräftig geschüttelt, bis sich der Kolbeninhalt auf Zimmertemperatur abgekühlt hatte. Aus dem sich am Boden des Kolbens absetzenden Öl schied sich ein Kristallbrei (Eiskühlung) ab, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und zweimal aus wenig Äthanol umkristallisiert wurde. Schmp. 47,5°. Ausbeute 1,1 g (18,5% d. Th.).

Mit dem nach *W. Steinkopf* und *F. Thormann*⁶⁾ dargestellten Präparat trat keine Schmelzpunktdepression ein.

6-Phenyl-3,4-dihydrothiopyron-(2)

In einem mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen 250 ml-Dreihalskolben wurden in der oben beschriebenen Weise 13,4 g (0,0694 Mol) Phenylpentin-(4)-säurechlorid mit einer bei 0° mit Schwefelwasserstoff gesättigten Lösung von 19,5 g Kaliumhydroxyd, 9,8 ml Wasser und 175 ml Äthanol zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Bei $Sdp_{0,33} = 118-120^\circ$ ging ein blaßgelbes Öl über, $n_D^{20} = 1,6067$. Ausbeute 5,7 g (42,8% d. Th.).

2 g der Verbindung und 100 ml 50%ige Schwefelsäure wurden 3 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Es tritt dunkelbraune Verfärbung und Schwefelwasserstoff-Entwicklung ein. Nach dem Abkühlen bildet sich ein dunkelbrauner Niederschlag, der mit Kohle aus Ligroin umkristallisiert wurde. Schmp. 127,5°. Ausbeute 0,52 g (25,9% d. Th.) Benzoylbuttersäure; weiße glänzende Kristalle, die mit auf anderem Wege dargestellter Benzoylbuttersäure keine Schmelzpunktdepression gaben.

3-Anisal-6-phenyl-3,4-dihydrothiopyron-(2)

Zu 1 g (0,005 Mol) 6-Phenyl-3,4-dihydrothiopyron-(2) wurden 1 g (0,007 Mol) Anisaldehyd sowie etwa 10 Tropfen Dimethylamin hinzugefügt, 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt und anschließend mit verdünnter Natriumbisulfidlösung ausgeschüttelt. Das Kondensationsprodukt schied sich als orangefarbene Masse ab, die aus Methanol umkristallisiert wurde. Schmp. 103°. Ausbeute 0,8 g (49,6% d. Th.); gelbe Nadeln.

$C_{19}H_{16}O_2S$ (308,4)	Ber.: C 74,04%	H 5,23%	S 10,39%
	Gef.: „ 73,66%	„ 5,23%	„ 10,14%

Anschrift: Prof. Dr. K. E. Schulte, Abt. II des Pharmaz. Institutes Berlin-Dahlem, Königin-Luise-Str. 2-4.