

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. VAN TETS & Hs. H. GÜNTARD, *Helv.* 45, 457 (1962).  
 [2] A. VAN TETS & Hs. H. GÜNTARD, *Helv.* 44, 1356 (1961).  
 [3] A. VAN TETS & Hs. H. GÜNTARD, *Helv.* 47, 1733 (1964).  
 [4] Siehe z. B. auch J. O. PANDE, Diplomarbeit ETH Zürich (März 1963), oder D. LANDOLT, Diplomarbeit ETH Zürich (Juni 1962).

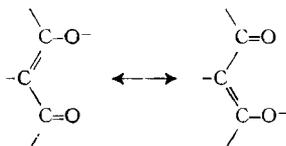
## 190. Über chelatbildende Salicylsäure-Analoge der Thiophenreihe

von A. Courtin, E. Glass und H. Erlenmeyer

(11. VII. 64)

Die Vermutung von CALVIN & WILSON [1]<sup>1)</sup>, dass die mit Metallionen gebildeten Chelatringe von Komplexbildnern wie Salicylsäure ein quasiaromatisches Ringsystem darstellen, wurde von COLLMAN [2] am Beispiel der Triacetylacetonate von Chrom, Cobalt und Rhodium, mit welchen sich Halogenierungs-, Nitrierungs- und Acylierungs-Reaktionen nach FRIEDEL-CRAFTS durchführen lassen, aufs beste bestätigt.

Man muss annehmen, dass der quasiaromatische Charakter solcher Ringe vom Bindungszustand der in den Ring eingehenden Bindungen des Liganden mitbestimmt wird. CALVIN erörtert in diesem Zusammenhang die durch die Resonanzstruktur der Salicylgruppe gegebenen Unterschiede in isomeren aromatischen Verbindungen, die



in bezug auf den C=C-Gehalt verschiedenartige Bindungen aufweisen, und spricht von einer numerischen "bond order, *i. e.* a number to express the degree of 'double bondedness' of the bond". Er hat im Vergleich mit Salicylaldehyd die Naphtolat-Ionen des 2-Hydroxynaphtaldehyds-1 und des 2-Hydroxynaphtaldehyds-3 auf ihr Komplexbildungsvermögen untersucht, Verbindungen, deren Verschiedenheit gegeben ist durch die am quasiaromatischen Ring beteiligten Bindungen C( $\alpha$ )-C( $\beta$ ) bzw. C( $\beta$ )-C( $\beta'$ ), charakterisiert entsprechend der üblichen Bewertung durch die "bond order" 1,67 bzw. 1,33, gegenüber 1,5 für den Salicylaldehyd [3].

Es erschien nun von Interesse, für die Untersuchung solcher Zusammenhänge andere Ligandensysteme zu gewinnen und zu vergleichen, welche Salicylgruppierungen an C-C-Bindungen von verschiedenem Doppelbindungscharakter tragen.

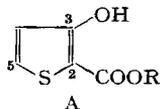
Die Eigenschaftsbeziehungen, die zwischen den 1- bzw. 3-Derivaten des Isochinolins einerseits und den 2- bzw. 4-Derivaten des Thiazols andererseits bestehen [4] und die auf Entsprechungen im Doppelbindungscharakter der C(1)-N- bzw. N-C(3)-Bindung im Isochinolin und der C(2)-N- bzw. N-C(4)-Bindung im Thiazol zurückgeführt werden, legten es nahe, für solche Untersuchungen die entsprechend zu er-

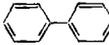
<sup>1)</sup> Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1753.

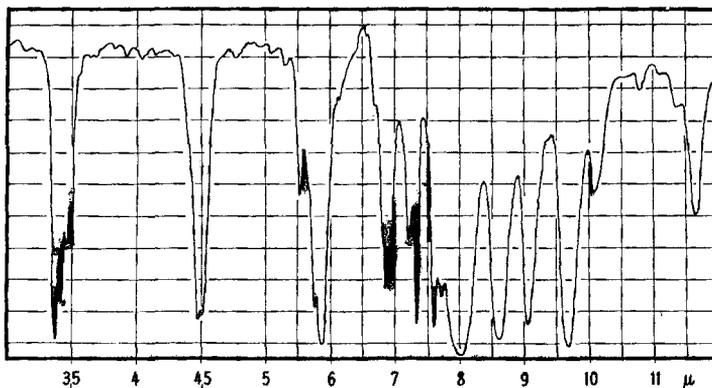
wartenden Beziehungen zwischen Naphthalin- und Thiophen-Derivaten<sup>2)</sup> auszuwerten und die den von CALVIN & WILSON [1] vermessenen Chelaten der beiden Hydroxynaphthaldehyde zuzuordnenden beiden Thiophen-salicylderivate herzustellen und auf ihr Komplexbildungsvermögen zu untersuchen.

Wir haben daher die Thiophenverbindungen I und IX, von denen letztere noch unbekannt war und die die Salicylsäure-Gruppierung in 2,3- bzw. 3,4-Stellung aufweisen, hergestellt, des weiteren die Verbindungen VIIIa und b mit doppelter Salicylsäure-Gruppierung in 2,3- und 4,5-Stellung. Um den Einfluss von Substituenten auf die Reaktivität dieser Systeme ermitteln zu können, wurden daneben einige z. T. noch unbekannte Derivate von I und IX synthetisiert (Tab. 1 und 2).

Tabelle 1. Verbindungen der Struktur A (5-Substituierte 3-Hydroxythiophen-2-carbonsäure-äthylester)



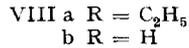
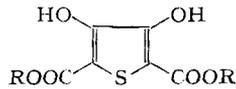
Substituent in 5-Stellung (R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	Ausgangsmaterial	Farbe mit FeCl <sub>3</sub>
I H	HC≡C-COOR	blauviolett
II CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -C(OH)-CH <sub>2</sub> COOR   SCH <sub>2</sub> COOR	blau
III (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-C≡C-COOR	blau
IV (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-C≡C-COOR	blau
V C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C≡C-COOR	grün
VI α-Naphtyl	 -C≡C-COOR	grün
VII 4-Biphenyl	 -C≡C-COOR	graugrün



IR.-Spektrum von Isopropylpropioisäure-äthylester, 10% in CCl<sub>4</sub>, 0,1 mm

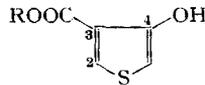
<sup>2)</sup> Über die Unterschiede in der Reaktivität der α- und β-Stellung im Thiophen siehe GRONOWITZ [5]. Sie entsprechen in erster Näherung den bekannten Unterschieden in der Reaktivität der α- und β-Stellung im Naphthalin [6].

Die für die Herstellung der Verbindungen I und III–VII verwendeten Propiol-säureester zeigen im IR. eine charakteristische Doppelbande bei 4,47 und 4,51  $\mu$  (vgl. Figur).



Der Di-salicylsäure-äthylester VIIIa ist wie die entsprechende freie Säure VIIIb ebenfalls dieser Gruppe zuzuordnen. Beide zeigen mit FeCl<sub>3</sub> Blaufärbung.

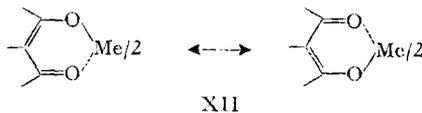
Tabelle 2. Verbindungen der Struktur B (2-Substituierte 4-Hydroxythiophen-3-carbonsäuren bzw. -3-carbonsäure-äthylester)



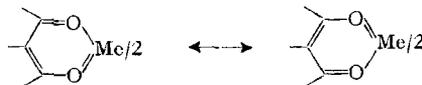
B

Substituent in 2-Stellung	R	Ausgangsmaterial	Farbe mit FeCl <sub>3</sub>
IX H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ROOC-C-COCH <sub>2</sub> Cl    CH-NH <sub>2</sub>	blauviolett
Xa CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> -C-CH-COOR      NH COCH <sub>2</sub> Cl	blau
Xb CH <sub>3</sub>	H	Xa	tiefblau
XIa C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C-CH <sub>2</sub> COOR    NH	blau
XIb C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	XIa	blau

Über die aromatische Struktur des Thiophens liegen eine Reihe von Untersuchungen vor [7], nach denen die Bindungen  $\alpha$ - $\beta$  gegenüber der Bindung  $\beta$ - $\beta'$  im Gehalt an Doppelbindungscharakter verschieden sind, so dass je nachdem, über welche dieser Bindungen der Chelatring anelliert ist, dessen durch die Grenzstrukturen XII beschreibbarer quasiaromatischer Charakter verschieden ist. Die gleichen Unterschiede



sind auch erkennbar, wenn man nach CALVIN & WILSON [1] die Chelatringe in XII vollaromatisch formuliert:



Neben dem durch diese Unterschiede gegebenen Effekt auf das quasiaromatische System ist andererseits auch mit einer Art MILLS-NIXON-Effekt zu rechnen [8], da die «anellierten» quasiaromatischen Ringe verschiedene Spannungen aufweisen werden, je nachdem sie mit der  $\alpha$ - $\beta$ - oder mit der  $\beta$ - $\beta'$ -Bindung gebildet werden.

Über die koordinationschemischen Eigenschaften der beschriebenen Verbindungen, die mit  $\text{FeCl}_3$  blaue bis grüne Färbungen ergeben (Tab. 1 und 2) – mit 3-Hydroxythiophen erhält man Rotfärbung [9] –, wird später berichtet werden.

### Experimenteller Teil

*3-Hydroxythiophen-2-carbonsäure-äthylester (I)*. – Hergestellt nach [9] [10], jedoch nicht über



das Na-Salz, sondern durch zweimalige Destillation (Sdp.  $110^\circ/11$  Torr) gereinigt. Ausbeute 30%.

*3-Hydroxy-5-methyl-thiophen-2-carbonsäure-äthylester (II)*. Hergestellt nach [10] [11].



*3-Hydroxy-5-isopropyl-thiophen-2-carbonsäure-äthylester (III)*. – Schema siehe bei I. – Zu einer Dispersion von 0,1 Mol Natriumäthylat in 100 ml abs. Benzol tropft man in einem 500-ml-Sulfierkolben (Rührer, Tropftrichter, Gaseinleitungsrohr, Kühler mit  $\text{CaCl}_2$ -Rohr-Verschluß) unter Durchleiten von getrocknetem  $\text{N}_2$  zunächst 12 g (0,1 Mol) Thioglykolsäure-äthylester in 20 ml abs. Benzol, sodann zum hellgelben Gemisch während ca. 1 Std. 14 g (0,1 Mol) Isopropylpropionsäure-äthylester<sup>3)</sup> in 100 ml Benzol. Das Gemisch wird 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, nach dem Erkalten mit einer bis zum Gefrieren vorgekühlten Lösung von 5 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in 150 ml Wasser geschüttelt und die wässrige Schicht noch 2mal mit Benzol extrahiert. Die Benzolextrakte werden mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, der Rückstand wird zweimal destilliert (Sdp.  $87^\circ/0,15$  Torr). Ausbeute 46,5%.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$  Ber. C 56,05 H 6,59 S 14,96% Gef. C 56,32 H 6,76 S 14,68%

*3-Hydroxy-5-(t.-butyl)-thiophen-2-carbonsäure-äthylester (IV)*. – Schema siehe bei I. – Hergestellt wie III, aus 15,4 g t.-Butylpropionsäure-äthylester [12], Sdp.  $105^\circ/0,4$  Torr, Rohausbeute 77%.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$  Ber. C 57,87 H 7,06 S 14,04% Gef. C 58,23 H 6,89 S 14,20%

*3-Hydroxy-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure-äthylester (V)*. – Schema siehe bei I. – Hergestellt nach [9], gereinigt durch zweimalige Destillation (Sdp.  $125\text{--}155^\circ/0,2$  Torr) und Kristallisation aus Äthanol. Smp.  $68^\circ$ ; Ausbeute 36%.

*3-Hydroxy-5- $\alpha$ -naphthyl-thiophen-2-carbonsäure-äthylester (VI)*. – Schema siehe bei I. – 28 g  $\alpha$ -Naphthylpropionsäure [16] wurden mit 300 g abs. Äthanol und 30 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  8 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Äthanol wurde zur Hälfte abdestilliert, der Rückstand mit einer wässrigen Lösung von 67,3 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (entsprechend der gesamten vor der Veresterung vorhandenen Säuremenge) und Eis versetzt und sofort mit Äther extrahiert: 20 g (62,5%)  $\alpha$ -Naphthylpropionsäure-äthylester als gelbes Öl vom Sdp.  $136\text{--}139^\circ/0,2$  Torr.

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$  Ber. C 80,33 H 5,39% Gef. C 80,55 H 5,50%

Aus 22,4 g des Esters wurde wie bei III beschrieben die – nicht unzersetzt destillierbare – Verbindung VI hergestellt. Eine Petroläther-Suspension von VI (Rohprodukt) wurde auf eine neutrale Alox-Säule gegeben und mit Benzol eluiert, die Benzollösung mit Tierkohle aufgeköcht, im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Äthanol unter Zusatz von etwas Isopropyläther kristallisiert: Smp.  $67^\circ$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$  Ber. C 68,44 H 4,73 S 10,75% Gef. C 68,62 H 4,85 S 10,57%

*3-Hydroxy-5-(p-biphenyl)-thiophen-2-carbonsäure-äthylester (VII)*. – Schema siehe bei I. – Die Veresterung des Ausgangsmaterials [17] wurde wie bei VI ausgeführt. Der p-Biphenylpropion-

<sup>3)</sup> Gewonnen nach [12] aus 3-Methylbutin-(1), letzteres jedoch nicht nach [13], sondern in Analogie zur Synthese von 3,3-Dimethylbutin-(1) [14] aus 3,4-Dibrom-2-methylbutan [15].



rührt, mit Wasser versetzt und mit Benzol ausgeschüttelt. Die benzolische Phase wurde unter starkem Umrühren mit 2N NaOH versetzt, das ausgefallene Salz sofort isoliert und mit 2N HCl und Äther versetzt. Aus der ätherischen Phase erhielt man nach Umkristallisieren aus Ligroin 5 g (67,5%) XIa vom Smp. 67–68°.

$C_{13}H_{12}O_3S$  Ber. C 62,88 H 4,87 S 12,91% Gef. C 62,63 H 4,80 S 12,77%

*2-Phenyl-4-hydroxy-thiophen-3-carbonsäure (XIb).* – 3 g XIa wurden mit 60 ml 2N NaOH bis zur klaren Lösung auf dem Dampfbad erwärmt. Nach weiteren 10 Min. wurde abgekühlt, filtriert, die klare Lösung mit 2N HCl versetzt und die ausgefallene Säure (2,2 g; 83%) aus Chloroform umkristallisiert. Smp. 161° (Zers.).

$C_{11}H_8O_3S$  Ber. C 59,98 H 3,66 O 21,79 S 14,56%  
Gef. „ 59,74 „ 3,80 „ 21,30 „ 14,52%

Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel (Dr. W. PADOWETZ). Herrn Dr. B. PRIJS danken wir für die Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts und bei den Literaturrecherchen.

#### SUMMARY

Derivatives of 2-carboxy-3-hydroxy-thiophene and of 3-carboxy-4-hydroxy-thiophene have been synthesized in order to examine the influence of different bond orders on the chelating properties of the salicylic acid grouping in these compounds, which show a blue color reaction with aqueous  $FeCl_3$ .

Institut für anorganische Chemie  
Universität Basel

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. CALVIN & K. W. WILSON, J. Amer. chem. Soc. *67*, 2003 (1945).
- [2] J. P. COLLMAN, The chemistry of quasiaromatic metal chelates (in: Reactions of coordinated ligands, Advances in Chemistry Series 37, Washington 1963, p. 78).
- [3] L. PAULING, The nature of the Chemical Bond, Ithaca 1939; G. E. K. BRANCH & M. CALVIN, The Theory of Organic Chemistry, New York 1941, p. 113.
- [4] H. ERLÉNMEYER, H. BAUMANN & E. SORKIN, Helv. *31*, 1978 (1948); W. H. MILLS & J. L. B. SMITH, J. chem. Soc. *121*, 2724 (1922).
- [5] S. GRONOWITZ, in A. R. KATRITZKY, Advances in Heterocyclic Chemistry *7*, 44 (1963).
- [6] E. H. RODD, Chemistry of Carbon Compounds III B, 1274f (1956).
- [7] S. GRONOWITZ [5], S. 4.
- [8] H. ERLÉNMEYER & W. SCHOENAUER, Helv. *24*, 172E (1941).
- [9] H. FIESELMANN, P. SCHIPPRAK & L. ZEITLER, Chem. Ber. *87*, 841 (1956).
- [10] H. FIESELMANN, D.P. 1020641.
- [11] H. FIESELMANN & G. PFEIFFER, Chem. Ber. *87*, 848 (1956).
- [12] CH. MOUREU & M. R. DELANGE, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. *136*, 553 (1903).
- [13] F. YA. PERVEEV, Ž. obšč. Chim. *18*, 686 (1948).
- [14] F. F. CLEVELAND & M. J. MURRAY, J. chem. Physics *11*, 452 (1943).
- [15] L. S. DEDUSENKO, Khim. Referat. Zhur. *4* No. *1*, 48 (1941); Chem. Abstr. *37*, 1697 (1943).
- [16] H. M. DOUCAS, W. C. WOLFE & T. D. FONTAINE, J. org. Chemistry *19*, 343 (1954); K. A. JENSEN, A. KJAER & S. C. LINHOLT, Acta chem. scand. *6*, 180 (1952).
- [17] D. H. HEY, J. chem. Soc. *1937*, 2476; C. L. KNOWLES, J. Amer. chem. Soc. *43*, 896 (1921).
- [18] J. SCHURZ & G. KROMER, Chem. Ber. *88*, 1671 (1955).
- [19] O. HINSBERG, Ber. deutsch. chem. Ges. *43*, 901 (1910).
- [20] S. G. TURNBULL JR., U.S. Patent 2453102 (1948).
- [21] E. BENARY, Ber. deutsch. chem. Ges. *56*, 1897 (1923).
- [22] E. BENARY, Ber. deutsch. chem. Ges. *48*, 593 (1915).
- [23] E. BENARY & L. SILBERSTROM, Ber. deutsch. chem. Ges. *52*, 1605 (1919).
- [24] R. LUKEŠ & J. KLOUBEK, Coll. czechoslov. chem. Commun. *25*, 607 (1960).