

56. Otto Dann und Harry Distler: 1.3-Dimethyl-4.5-benz-isothionaphthen (Mehrkernige Thiophene, III. Mittel.*)

[Aus dem Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen]
(Eingegangen am 6. Januar 1954)

Die chemischen und biologischen Eigenschaften von Thiophen-, Naphthalin- und Benzolverbindungen werden vergleichend diskutiert. Die Darstellung des 1.3-Dimethyl-4.5-benz-isothionaphthens und die Darstellung des pharmakolog. geprüften 2-[2'-Thienylmethyl]-imidazolins werden beschrieben. Das erstere hat durch seine Diensynthese mit Maleinsäure-anhydrid und durch seine Ultraviolettabsorption Ähnlichkeit mit dem carcinogenen 9.10-Dimethyl-1.2-benzanthracen.

Das Ringsystem des Isothionaphthens kann man auf Grund des Verhaltens bei der Dien-Synthese mit Maleinsäure-anhydrid und auf Grund der Ultraviolettabsorption zwischen dem Ringsystem des Anthracens und dem des Naphthalins einordnen*). Es folgt daraus die Frage, ob sich der Thiophenring selbst zwischen dem Naphthalin-Ringsystem und dem Benzolring einordnen läßt.

Die Ultraviolettabsorptionskurve des Thiophens ist mit dessen Charakter als „aromatischem Dien“ in Zusammenhang gebracht worden¹⁾; sie stimmt weder mit der Absorptionskurve des Naphthalins²⁾ noch mit der des Benzols²⁾ überein. Allenfalls könnte man die Absorptionskurve des Thiophens etwa als eine nach kürzeren Wellenlängen und höheren Extinktionen hin verschobene Absorptionskurve des Naphthalins betrachten. Jedoch schließt eine mangelnde Ähnlichkeit der Ultraviolettabsorptionen von den nicht-reagierenden Grundzuständen keineswegs eine Ähnlichkeit in der chemischen Reaktionsweise von den angeregten Formen aus. Beispielsweise ist in diesem Zusammenhang auf Anthracen und Furan hinzuweisen: Schwerlich käme man durch den Anblick der Ultraviolettabsorptionskurven des Anthracens und des Furans auf den Gedanken, daß beide Ringsysteme bei der Nitrierung, bei der Halogenierung und bei der Dien-Synthese chemisch so ähnlich reagieren.

Die Diensynthese mit Maleinsäure-anhydrid gelingt in der Naphthalinreihe nach M. C. Kloetzel und Mitarbb.³⁾ noch gut mit dem 1.2.3.4-Tetramethyl-naphthalin, aber nicht mehr sicher nachweisbar mit Naphthalin. In der Thiophenreihe läßt sich nach R. Gaertner und R. G. Tonkyn⁴⁾ bereits mit dem 2.3.4.5-Tetramethyl-thiophen kein Addukt mehr isolieren.

Bei der Nitrierung von Naphthalin mit Salpetersäure ist ein unbeständiges Additionsprodukt⁵⁾ gefaßt worden; bei der Nitrierung von Thiophen mit Salpetersäure in Essigsäure-anhydrid hat W. Steinkopf⁶⁾ ein zersetzliches Öl als Nebenprodukt beobachtet,

*) II. Mittel.: O. Dann, M. Kokorudz u. R. Gropper, Chem. Ber. 87, 140 [1954].

¹⁾ Zusammenfassung über Molekülstruktur und Spektroskopie des Thiophens von F. P. Hochgesang in H. D. Hartough, „Thiophene and its derivatives“, S. 81–132 (New York u. London 1952).

²⁾ Zusammenfassung von E. Clar, „Aromatische Kohlenwasserstoffe“ (2. Aufl., Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952).

³⁾ M. C. Kloetzel, R. H. Dayton u. H. L. Herzog, J. Amer. chem. Soc. 72, 273; M. C. Kloetzel u. H. L. Herzog, ebenda 72, 1991 [1950].

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 73, 5872 [1951].

⁵⁾ G. Oddo, Gazz. chim. ital. 55, 174 [1925].

⁶⁾ Liebigs Ann. Chem. 403, 27 [1914]; „Die Chemie des Thiophens“ S. 55 (Dresden u. Leipzig 1941).

welches sehr wahrscheinlich das Acetylnitrat-Additionsprodukt darstellt, wie es in der Furanreihe in der Regel als Zwischenverbindung bei der Nitrierung gefaßt wird⁷⁾. Als Ergebnis der Mononitrierung erhält man sowohl beim Thiophen⁸⁾ als auch beim Naphthalin⁹⁾ wenig β - neben viel α -Nitro-Verbindung. Beim Naphthalin wird das Verhältnis 6.3:93.7 angegeben⁹⁾, beim Thiophen das Verhältnis 2.7:97.3⁸⁾. In einem ähnlichen Verhältnis scheinen sich die β - und α -Monosulfonsäuren nebeneinander zu bilden^{8, 10)}.

Einen weiteren Hinweis dafür, daß die Ähnlichkeit zwischen dem Thiophenring und dem einen entaromatisierten Ring des Naphthalins²⁾ größer ist als zwischen Thiophen- und Benzolring, liefern die Dissoziationskonstanten der Carbonsäuren, welche den Einfluß der verschieden gebundenen Ringkohlenstoffatome auf die Carboxygruppe anzeigen:

Naphthalin- α -carbonsäure	$K_{25} = 2.0 \times 10^{-4}$ ¹¹⁾
Thiophen- α -carbonsäure	$K_{25} = 3.0 \times 10^{-4}$ ^{12, 13)}
Naphthalin- β -carbonsäure	$K_{25} = 6.8 \times 10^{-5}$ ¹¹⁾
Thiophen- β -carbonsäure	$K_{25} = 7.8 \times 10^{-5}$ ^{14, 13)}
Benzolcarbonsäure	$K_{25} = 6.6 \times 10^{-5}$ ¹⁵⁾

Schließlich ist darauf hinzuweisen, daß in übereinstimmend gebauten Azo-Verbindungen die Farben der Thiophenverbindungen denen der Naphthalinverbindungen gleichen und sich deutlich von denen der Benzolverbindungen unterscheiden¹⁶⁾.

Demnach stützt sich die herkömmliche Vorstellung von der Ähnlichkeit zwischen Benzol- und Thiophen-Verbindungen offenbar mehr auf die mit der ähnlichen Molekülgestalt und mit dem ähnlichen Molekulargewicht zusammenhängenden physikalischen Eigenschaften, den Siedepunkt z. B., als auf chemische Eigenschaften¹⁾. Zahlreiche Beobachtungen, nach denen in biologisch aktiven Verbindungen ein Benzolring ohne einschneidende Wirkungsveränderung durch einen Thiophenring sich ersetzen läßt¹⁷⁾, beruhen offenbar auf dieser ähnlichen Molekülgestalt. In allen diesen Fällen hat man anzunehmen, daß der Wirkungseintritt nicht von einer chemischen Umsetzung am austauschbaren Benzolring abhängt, sondern an ein mehr oder weniger ähnlich gestaltetes aromatisches Ringgebilde geknüpft ist oder an eine Umsetzung an anderer Stelle des Moleküls, was sich in der gelegentlichen Ersetzbarkeit des Benzolringes auch durch den Furan-¹⁸⁾ oder den Naphthalinring¹⁹⁾ anzeigt.

⁷⁾ R. Marquis, Ann. Chimie [8] 4, 255 usw. [1905]; B. T. Freure u. J. R. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 53, 1144 [1931].

⁸⁾ W. Steinkopf u. Th. Höpner, Liebigs Ann. Chem. 501, 174 [1933].

⁹⁾ H. E. Fierz-David u. R. Sponagel, Helv. chim. Acta 26, 98 [1943].

¹⁰⁾ H. E. Fierz-David u. P. Weißenbach, Helv. chim. Acta 3, 312 [1920].

¹¹⁾ H. G. Bethmann, Z. physik. Chem. 5, 399 [1890].

¹²⁾ W. Ostwald, Z. physik. Chem. 3, 384 [1889].

¹³⁾ G. L. Voerman, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 26, 293 [1907].

¹⁴⁾ J. M. Lovén, Z. physik. Chem. 19, 458 [1896].

¹⁵⁾ W. Ostwald, Z. physik. Chem. 3, 246 [1889].

¹⁶⁾ O. Dann, Chem. Ber. 82, 72 [1949].

¹⁷⁾ Zusammenfassung über biologisch aktive Thiophenverbindungen von W. Steinkopf, „Die Chemie des Thiophens“, S. 29–32 (Dresden u. Leipzig 1941) und von F. F. Blicke in H. D. Hartough „Thiophene and its derivatives“ S. 29–45 (New York u. London 1952).

¹⁸⁾ O. Dann, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 419 [1943]; H. Erlenmeyer u. M. Simon, Helv. chim. Acta 24, 1210 [1941].

¹⁹⁾ S. J. Ssergijewskaja u. W. W. Nesswadba, C. 1939 I, 4310 (Chem. J. Ser. A. J. allg. Chem. (russ.) 8, [70] 924 [1938]; F. F. Blicke u. H. C. Parke, J. Amer. chem. Soc. 61, 1200 [1939].

In allen Fällen hingegen, in denen eine Benzolverbindung infolge einer chemischen Umsetzung am Benzolring oder an einer Gruppe direkt am Benzolring biologisch spezifisch wirkt, konnte bisher der betreffende Benzolring nicht ohne einschneidende Wirkungsveränderung, welche sich in Unwirksamkeit oder Antagonismus äußert, durch den Thiophenring oder ein anderes aromatisches Ringgebilde ersetzt werden, wie die Beispiele des Folsäure-Bestandteiles *p*-Amino-benzoesäure²⁰⁾ und des Phenylalanins²¹⁾ zeigen.

Deshalb wird man umgekehrt für eine biologisch aktive Benzol- bzw. Thiophenverbindung einen Hinweis dafür finden können, ob eine chemische Reaktion am aromatischen Ring die Wirksamkeit bedingt, indem man die Ringe austauscht und prüft, ob die Wirksamkeit sich stark ändert. Eine öfters beobachtbare geringere Toxizität der Thiophenverbindungen rührt von deren schnelleren Entgiftung durch Abbau her, infolge größerer Reaktionsfähigkeit, und hängt nicht mit dem eigentlichen Wirkungsmechanismus zusammen.

Die Auffassung, daß der Thiophenring der Gestalt und dem Gewicht nach mehr Ähnlichkeit mit dem Benzolring besitzt, aber der chemischen Reaktionsweise nach mehr Ähnlichkeit mit einem Ring des Naphthalinringsystems besitzt, läßt die Austauschbarkeit von Naphthalin gegen Thiophen in biologisch aktiven Verbindungen möglich erscheinen, vorausgesetzt, daß die ähnliche Reaktionsfähigkeit des aromatischen Ringgebildes bei der für den Wirkungseintritt notwendigen Umsetzung ausschlaggebend ist als dessen Gestalt. Diese Voraussetzung scheint bei den carcinogenen Kohlenwasserstoffen^{22, 2)} erfüllt zu sein. Zur Nachprüfung wählten wir unter diesen das 9.10-Dimethyl-1.2-benz-anthracen (I)^{23, 22)} deshalb aus, weil von diesem Molekül sowohl solche Abkömmlinge bereits dargestellt und biologisch geprüft worden sind, welche an Stelle eines Benzolringes den Thiophenring enthalten, als auch solche, welche an Stelle eines Benzolringes das Naphthalinringsystem besitzen; noch unbekannt aber waren jene Abkömmlinge, welche an Stelle eines Naphthalinringsystems den Thiophenring enthalten:

So führt ein Austausch des Benzolringes A in I gegen Thiophen zu zwei carcinogenen Thionaphthen-Verbindungen^{24, 22, 25)}, der Austausch des Ringes A gegen Naphthalin führt zu zwei entsprechenden, ebenfalls carcinogenen Naphthalin-Verbindungen^{26, 22, 27)}; der Austausch des Ringes C liefert die wenig aktive Thionaphthen-Verbindung^{25, 22)}, der

²⁰⁾ O. Dann u. E. F. Möller, Chem. Ber. 80, 21 [1947].

²¹⁾ V. Du Vigneaud und Mitarbb., J. biol. Chemistry 159, 385 [1945]; 164, 76 [1946]; 174, 241 [1948]; 179, 61 [1949]; K. Dittmer und Mitarbb., J. biol. Chemistry 166, 541 [1946]; 173, 313 [1948]; J. Amer. chem. Soc. 70, 504 [1948]; 71, 1205 [1949]. E. Campaigne und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 70, 2611 [1948]; J. biol. Chemistry 180, 1013 [1949].

²²⁾ Zusammenstellung: J. L. Hartwell, „Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity“ (Public Health Service Publication No. 149) (2. Aufl., Washington D. C. 1951).

²³⁾ W. E. Bachmann, E. L. Kennaway u. N. M. Kennaway, Yale J. Biol. Med. 11, 97 [1938].

²⁴⁾ R. B. Sandin u. L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 62, 3098 [1940]; R. B. Sandin u. R. Kitchen, J. Amer. chem. Soc. 67, 1305 [1945].

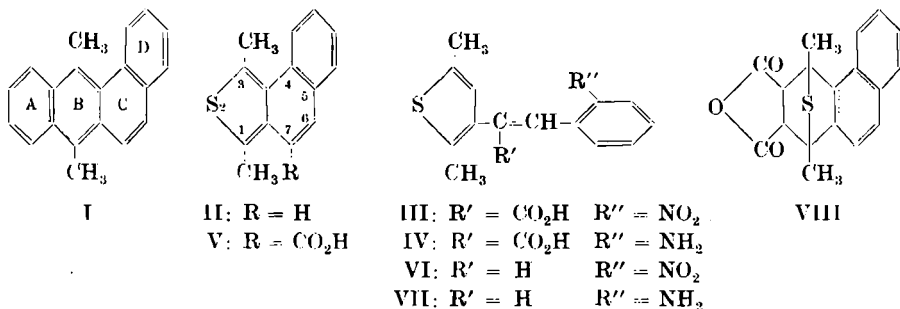
²⁵⁾ B. D. Tilac, Proceed. Indian Acad. Sci. 33, 131 [1951].

²⁶⁾ J. W. Cook, Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B 111, 485 [1932].

²⁷⁾ R. H. Martin, Bull. Soc. chim. Belge 58, 87 [1949].

eine inaktive Naphthalin-Verbindung^{22, 27)} zur Seite steht; ein Austausch des Ringes D schließlich ergibt eine carcinogene Thionaphthen-Verbindung²⁸⁾, deren entsprechende Naphthalin-Verbindung nicht bekannt ist²⁹⁾.

Von den drei möglichen Abkömmlingen des 9.10-Dimethyl-1.2-benz-anthracens (I), welche an Stelle des Naphthalinringsystems den Thiophenring enthalten, stellten wir zunächst das 1.3-Dimethyl-4.5-benz-isothionaphthen (II) dar nach dem Vorbild der Pschorrschen Phenanthrensynthese³⁰⁾:



Von der [2.5-Dimethyl-thienyl-(3)]-essigsäure^{31, 32)} und dem 2-Nitrobenzaldehyd ausgehend, gelangte man in drei Stufen, III, IV, V, von denen jede mit einer Ausbeute von etwa 60 % d. Th. verlief, zur 1.3-Dimethyl-4.5-benz-isothionaphthen-carbonsäure-(7) (V), die nur über den Methyl ester kristallisiert erhalten werden konnte.

Bei der Decarboxylierung von V hatte man mit der grundsätzlichen Schwierigkeit zu kämpfen, daß das entstehende 1.3-Dimethyl-4.5-benz-isothionaphthen (II) bei den zur Kohlendioxidabspaltung notwendigen Temperaturen bereits nicht mehr beständig war.

Deshalb wurde zeitweilig ein Umweg versucht, welchen P. Ruggli und A. Staub³³⁾ in der Phenanthrenreihe beschrieben haben: Man decarboxylierte das Kondensationsprodukt III zur Nitro-Verbindung VI, welche reduziert wurde zur Amino-Verbindung VII; aber das Diazotieren von VII und Behandeln mit Kupferpulver nach L. Gattermann³⁴⁾ lieferte nicht das gewünschte Reaktionsprodukt.

Schließlich gelang es nach zahlreichen Versuchen, ein Verfahren auszuarbeiten, mit welchem die Amin-Säure IV in einer Ausbeute von 4 % d. Th. ohne Isolierung der Säure V in das gewünschte II übergeführt werden konnte. Über das Pikrat erhielt man das 1.3-Dimethyl-4.5-benz-isothionaphthen (II) aus Alkohol in fast farblosen Nadeln vom Schmp. 82.5–83°. Erwartungsgemäß addierte II Maleinsäure-anhydrid glatt in Aceton-Lösung oder in der

²²⁾ E. B. Hershberg u. L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2561 [1941].

²⁸⁾ Der Stammkern ohne Methylgruppen scheint nicht biologisch geprüft zu sein; Synthese von C. L. Hewett, J. chem. Soc. [London] **1938**, 1286.

³⁰⁾ R. Pschorr, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 496 [1896].

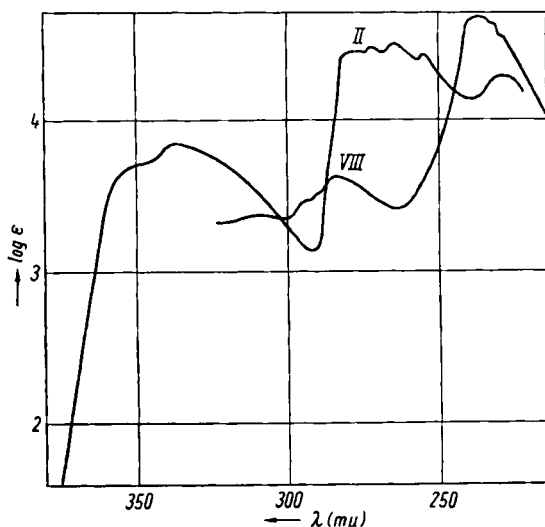
³¹⁾ E. V. Brown u. J. A. Blanchette, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3414 [1950].

³²⁾ O. Dann u. H. Distler, Chem. Ber. **84**, 423 [1951].

³³⁾ Helv. chim. Acta **19**, 1288 [1936]; **20**, 37 [1937].

³⁴⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 1219 [1890].

Schmelze ebenso wie 1.2-Benz-anthracen^{2, 35)}, während Phenanthren²⁾ nicht addiert. Das Addukt VIII schmolz bei 169–170° ohne Zersetzung.



Abbild. 1. Lichtabsorption von 1.3-Dimethyl-4.5-benz-isothionaphthen (II) und von dessen Maleinsäureanhydrid-Addukt VIII. Lösungsmittel: 96-proz. Alkohol

Die Ultraviolettabsorption des Adduktes VIII (Banden: 237; 284 $m\mu$) stellt dieses neben das Maleinsäureanhydrid-Addukt des 1.2-Benz-anthracens³⁵⁾ (Banden in wäbr. Lauge: 230; 286; 322 $m\mu$) und sichert damit die Strukturformel VIII. Das 1.3-Dimethyl-4.5-benz-isothionaphthen (II) steht mit seiner UV-Absorption (Banden: 229; 254, 265, 272, ~280; 335; ~350 $m\mu$) zwischen 1.2-Benz-anthracen (Banden: β' , 222, 227; β , 254, 267, 280, 290; p , 316, 329, 344, 359; α , 385 $m\mu^2$,³⁶⁾) und Phenanthren (Banden: β' , 210, 219; β , 242, 251; p , 273.5, 281, 292.5; α , 308, 314, 322.5, 329.5, 337, 345 $m\mu^2$)), jedoch näher beim 1.2-Benz-anthracen als beim Phenanthren, was besonders beim Vergleich der Absorptionskurven im langwelligen Gebiet hervortritt.

Über die im Gange befindliche biologische Prüfung von II wird zu gegebener Zeit berichtet werden.

Die pharmakologische Wirksamkeit übereinstimmend gebauter Naphthalin-, Benzol- und Thiophenverbindungen hat uns noch interessiert im Hinblick auf das blutdrucksteigernde, gefäßverengende 2-[1'-Naphthyl-methyl]-imidazolin³⁶⁾ und das blutdrucksenkende, gefäßweiternde 2-Benzyl-imidazolin³⁶⁾. Das 2-[2'-Thienyl-methyl]-imidazolin wird als ein aus α -Thienyl-essigsäure-methylester mit Äthylendiamin dargestelltes Öl vom Sdp., 165–170° beschrieben³⁷⁾, mit angeblicher Wirkung auf den Kreislauf von Warmblütlern und bei Malaria.

³⁵⁾ E. Clar, Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 507 [1932].

³⁶⁾ M. Hartmann u. H. Isler, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **192**, 141 [1939].

³⁷⁾ Monsanto Chemical Co. (L. P. Kyrides), Amer. Pat. 2457047 (C. 1949 II, 444).

Wir haben nach dem Verfahren von P. Oxley und W. F. Short³⁸⁾ aus Thienyl-(2)-acetonitril und dem mono-*p*-Toluolsulfonat des Äthylendiamins das 2-[2'-Thienyl-methyl]-imidazolin als farblose Nadeln vom Schmp. 64–65° erhalten.

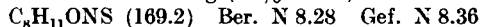
Die Toxizitätsprüfung³⁹⁾ des 2-[2'-Thienyl-methyl]-imidazolins an der Maus ergab bei intravenöser Injektion eine LD₅₀ von 31 mg/kg: den arteriellen Blutdruck der narkotisierten Katze oder auch die Adrenalinwirkung am isolierten Kaninchenuterus und an der Samenblase des Meerschweinchens beeinflusste es in doppelten oder noch höheren Dosen ebenso wie 2-Benzyl-imidazolin mit einfacher Dosis.

Aus diesem Ergebnis schließen wir, daß die überraschend vielgestaltigen Wirkungen der arzneilich verwendeten 2-Arylmethyl-imidazoline^{36, 38, 40)} ohne chemische Umsetzungen an den verschiedenen aromatischen Ringsystemen erfolgt, welche vermutlich nur die außerordentlich nuancierten Haftverhältnisse ausschlaggebend beeinflussen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft haben wir für die Gewährung einer Sachbeihilfe aus ERP-Mitteln zu danken.

Beschreibung der Versuche⁴¹⁾

[2.5-Dimethyl-thienyl-(3)]-essigsäureamid: In einem Bombenrohr aus Glas erhitzte man 4 Stdn. auf 160° die Mischung von 10 g 2.5-Dimethyl-3-acetylthiophen³²⁾, 18 ccm Dioxan, 22 ccm konz. Ammoniak-Lösung, 15 g Schwefel und 12 ccm gelbe Ammoniumpolysulfid-Lösung, welche etwa eine Woche zuvor durch Sättigen von konz. Ammoniak-Lösung mit Schwefelwasserstoff bereitete worden war. Das rotbraune, mit Kristallen durchsetzte Reaktionsgemisch wurde in einer flachen Schale auf dem Wasserbad bis fast zur Trockne eingengt. Den kalt abgenutschten Kristallbrei löste man aus 20-proz. Essigsäure unter Zusatz von Aktivkohle um. Von dem farblosen, bei 147–148° schmelzenden Amid fielen 7.8 g (70% d.Th.) an.



Der entsprechende Ansatz mit 160 g 2.5-Dimethyl-3-acetylthiophen im Schüttelautoklaven lieferte 53% d. theoret. Ausbeute.

[2.5-Dimethyl-thienyl-(3)]-essigsäure^{31, 32)}: Die Mischung von 1 Teil Säureamid in 10 Tln. Methanol und von 1 Tl. Kaliumhydroxyd in 1/2 Tl. Wasser kochte man 12 Stdn. unter Rückfluß. Das Methanol wurde abgedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Das braune Öl, welches beim Ansäuern ausfiel, erstarrte bald. Mehrfaches Umlösen aus 20-proz. Essigsäure unter Zusatz von Aktivkohle lieferte aus 437 g Säureamid in verschiedenen Ansätzen insgesamt 264 g (54% d.Th.) Säure vom Schmp. 68–70°.

2-Nitro- α -[2.5-dimethyl-thienyl-(3)]-zimtsäure (III): Eine Mischung von 12.7 g 2-Nitro-benzaldehyd, 12 g Natriumsalz der 2.5-Dimethylthienyl-(3)-essigsäure (6 Stdn. bei 130° getrocknet), 2 g Zinkchlorid (geschmolzen, eingegossen in Mörser unter Acetanhydrid und zerkleinert) und 140 ccm Acetanhydrid wurden im Ölbad von 160–170° 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernung des Ölbadess ließ man anschließend, um das Acetanhydrid zu zerlegen, vorsichtig 100 ccm Wasser zu der weiter-siedenden Mischung tropfen. Die erkaltete, dunkelbraune Lösung goß man in 1 l Wasser

³⁸⁾ J. chem. Soc. [London] 1947, 497.

³⁹⁾ Für die in entgegenkommender Weise durchgeführte Prüfung danken wir den pharmakologischen Laboratorien der Hoffmann-La Roche & Co. A.G. bestens.

⁴⁰⁾ Siehe z. B. E. Urech, A. Marxer u. K. Miescher, Helv. chim. Acta. 33, 1386 [1950].

⁴¹⁾ Unkorrigierte Schmelzpunktangaben. – Lichtabsorptionsmessungen mit einem Zeiss-Spektral-Photometer.

und ließ über Nacht stehen, bevor das braunflockige Rohprodukt abgenutscht wurde. Da die weitere Reinigung ziemlich verlustreich war, verwendete man später zur Reduktion dieses Rohprodukts.

Zur Reinigung digerierte man das Rohprodukt einige Stdn. mit $\frac{1}{2}$ l n NaOH unter gelegentlichem Umschwenken. Die filtrierte, dunkelbraune Lösung wurde mehrfach vorsichtig mit Kohlenstofftetrachlorid ausgeschüttelt und angesäuert. Der aus Eisessig unter Zusatz von Aktivkohle ungelöste Niederschlag fiel in chromgelben Kriställchen (13 g, 62% d. Th.), welche bis 191° schmolzen. Weiteres verlustreiches Umlösen aus Eisessig brachte den Schmp. auf 196°.

$C_{15}H_{13}O_4NS$ (303.3) Ber. N 4.61 Gef. N 4.47

2-Amino- α -[2.5-dimethyl-thienyl-(3)]-zimtsäure (IV): In einem 4-l-Rundkolben löste man 110 g Mohrsches Salz ($Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$) in $\frac{3}{4}$ l heißem Wasser und goß in diese Lösung unter ständigem Rühren zuerst 250 ccm konz. Ammoniak-Lösung und dann die Suspension von 10.3 g Nitro-Säure III (Schmp. bis 191°) in 100 ccm 10-proz. Ammoniak-Lösung. Unter Rühren und Einleiten von Ammoniak hielt man den Ansatz 2 Stdn. im Sieden. Hierauf wurde heiß abgenutscht und das erkaltete, hellgelbe Filtrat auf p_H 5 gebracht. Die in hellgelben Flocken ausgefällte, gelbe Amin-Säure IV ließ sich durch Umkristallisieren aus 2 n HCl bequem reinigen, wobei etwaige Nitro-Säure III zurückblieb. Die anfallenden farblosen bis schwach rosa gefärbten Nadelchen des Hydrochlorids von IV schmolzen bei 215–217°; Ausb. 7 g (86% d. Th.).

$C_{15}H_{15}O_2NS \cdot HCl$ Ber. N 4.52 Gef. N 4.50

Mit dem doppelten Ansatz und mit dem Rohprodukt von III verlief die Reduktion ebenso. Die freie Amin-Säure IV erhielt man aus dem Hydrochlorid durch Neutralisation mit der ber. Menge Natriumcarbonat in Wasser.

1.3-Dimethyl-4.5-benz-isothionaphthen-carbonsäure-(7) (V): Um eine möglichst feine Verteilung des Sulfates zu erzielen, ließ man unter Rühren in einem 4-l-Rundkolben zu 800 ccm Wasser und 70 ccm konz. Schwefelsäure eine Lösung von 30 g Amin-Säure IV und 20 g Kaliumhydroxyd in 400 ccm Wasser in dünnem Strahle einlaufen. In die auf 0° gehaltenen Suspension ließ man anschließend im Verlauf 1 Stde. die Lösung von 25 g Natriumnitrit in 150 ccm Wasser eintropfen und rührte 4 Stdn. bei 0–3° weiter. Dann entfernte man den Nitritüberschuß durch allmähliche Zugabe von 25 g Amidosulfonsäure in 200 ccm Wasser und filtrierte.

Zu dem orangegefärbten Filtrat kam unter starkem Rühren frische Kupferpaste nach Gattermann²⁴). Diese wurde bereitet, indem man zur Lösung von 250 g krist. Kupfersulfat in $\frac{1}{2}$ l Wasser aus einem Beutel von feinmaschigem Strumpfgewebe 60 g Zinkstaub einsiebte; durch Zugabe von verd. Schwefelsäure wurde nicht umgesetzter Zinkstaub aufgelöst und die Kupferpaste schließlich abgenutscht. Die mit der Kupferpaste versetzte Diazoniumsalzlösung ließ man 5 Stdn. weiterrühren und anschließend über Nacht stehen. Danach hatte sich ein „graugrüner Schlamm“ abgesetzt; die überstehende hellgrüne Lösung gab keine Kupplungsreaktion mit methanol. α -Naphthylamin-Lösung mehr. Den graugrünen Schlamm digerierte man mit verd. Natronlauge und fällte aus dem Filtrat mit überschüssiger verd. Schwefelsäure amorphe, gelbbraunliche Flocken (Rohausbeute 60–65%), welche allen Kristallisationsversuchen trotzten. Deshalb methylierte man 0.8 g Rohprodukt, in Aceton gelöst, mit überschüssiger äther. Diazomethanolösung, destillierte den Methyl-ester im Kugelrohr an der Ölpumpe und kochte 5 Stdn. mit 10-proz. methanol. Kalilauge. Hierauf wurde das Methanol abdestilliert und der Rückstand mit überschüss. verd. Schwefelsäure versetzt. Die ausgeschiedene Säure V kristallisierte aus Eisessig, dem in der Siedehitze Wasser bis zur Trübung tropfenweise zugegeben wurde, in goldglänzenden Blättchen, welche im zugeschmolzenen Röhrchen bei 226–227° unter Dunkelfärbung schmolzen; im offenen Röhrchen zersetzten sie sich gegen 215°, wobei sich ein farbloses Sublimat bildete.

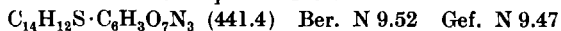
$C_{15}H_{12}O_2S$ (256.3) Ber. S 12.50 Gef. S 12.26

1.3-Dimethyl-4.5-benz-isothionaphthen (II): Den gesamten „graugrünen Schlamm“ eines vorstehend beschriebenen Ansatzes der Säure III trocknete man bei 70° über Nacht und teilte ihn nach dem Vermischen mit 3 Spatelspitzen Naturkupfer C in drei gleiche Portionen auf, von denen jede für sich folgendermaßen decarboxyliert wurde:

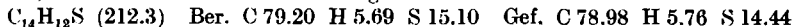
In einem 250 ccm Weithals-Rundkolben erhitzte man 100 ccm Chinolin (Gesellschaft für Teerverwertung, Duisburg-Meiderich) im Luftbad auf 210–220° (Thermometer in der Flüssigkeit). Dazu fügte man eine der drei Portionen, etwa 30 g, in Anteilen von 2–3 g so rasch als es möglich war, ohne daß die Mischung überschäumte, erhitzte sofort nach dem Eintragen der gesamten Portion ganz kurz auf 230° und entfernte gleich das Luftbad. Nachdem die Mischung auf etwa 180° abgekühlt war, ließ man sie an einem langen Glasstab in ein kaltes Gemisch von 100 ccm konz. Schwefelsäure und 1 l Wasser einlaufen. Der tiefbraune Niederschlag ließ sich nach mehrstündigem Stehenlassen gut abnutschen und erschöpfend mit verd. Schwefelsäure und Wasser waschen, bevor er in 200 ccm warmem Aceton aufgeschlämmt wurde. Die filtrierte Aceton-Lösung versetzte man mit 1 l Benzin (Sdp. 60–70°). Der dadurch ausgefällte amorphe Niederschlag wurde verworfen. Das blanke Filtrat wurde hierauf je zweimal mit 1-proz. Schwefelsäure sowie mit 1-proz. Natronlauge und schließlich mit Wasser bis zur Neutralität ausgeschüttelt. Die über Magnesiumsulfat getrocknete Benzinlösung saugte man durch eine benzinfeuchte Säule von Aluminiumoxyd nach Brockmann, Höhe 27 cm, \varnothing 4.5 cm. Die gelbe Zone des Isothionaphthens II wanderte durch Zugabe von etwa 2 l Benzin (Sdp. 60–70°) in die vorgelegte Saugflasche. Über eine Kolonne destillierte man aus dem Eluat das Benzin ab.

Der Rückstand von drei derartig decarboxylierten Portionen wurde vereint im Kugelrohr unter 0.4 mm bei 135–150° Luftbadtemperatur destilliert. Das hellgelb erstarrte Destillat löste man mit wenig kochendem absol. Alkohol heraus und fällte aus dieser heißen Lösung mit einer heißen, gesättigten Lösung von 1.8 g Pikrinsäure in absol. Alkohol das Pikrat.

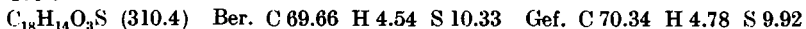
Eine nochmals aus absol. Alkohol umgelöste Probe des Pikrats kristallisierte in dunkelrotbraunen Nadeln vom Schmp. 148–149°.



Das gesamte abgenutzte Pikrat löste sich in etwa $\frac{1}{4}$ l Äther und wurde durch Schütteln dieser Lösung mit *n* NaOH zerlegt. Den Rückstand der mit Wasser neutral gewaschenen und dann getrockneten Ätherlösung destillierte man erneut unter 0.4 Torr im Kugelrohr. Das gelbliche Destillat kristallisierte aus etwa 10 ccm 96-proz. Alkohol, welchem beim langsamen Abkühlen einige Tropfen Benzin zugesetzt wurden, in fast farblosen Nadeln vom Schmp. 82.5–83°; Ausb. 1 g (4% d. Th., bezogen auf Aminsäure IV). Die im Dunkeln und bei Luftabschluß haltbaren Nadeln verfärbten sich beim längeren, offenen Stehenlassen am Licht gründlich.



1.4-Dimethyl-1.4-endothio-1.2.3.4-tetrahydro-phenanthren-dicarbon-säure-(2.3)-anhydrid (VIII): 1 g Isothionaphthen II wurde in 25 ccm Aceton mit 10 g Maleinsäure-anhydrid 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Eingießen in $\frac{1}{4}$ l Wasser + 2 g Natriumhydroxyd schied sich ein Öl ab, welches später erstarrte. Den Niederschlag nahm man in Äther auf, wusch die Ätherlösung mit Wasser und destillierte den Äther ab. Aus etwa 20 ccm Methanol + etwa 2 ccm Dioxan oder aus Alkohol unter Zusatz von Aktivkohle kristallisierte das schließlich farblose Addukt VIII vom Schmp. 169–170°.

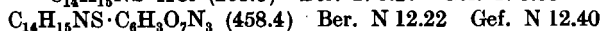
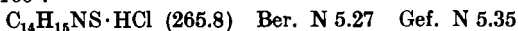


Das Addukt VIII wurde auch durch Zusammenschmelzen von 50 mg II mit 500 mg Maleinsäure-anhydrid während 1 Stde. bei 160° erhalten.

β -[2.5-Dimethyl-thienyl-(3)]-2-nitro-styrol (VI): 10 g Rohprodukt der Nitro-Säure III, vermischt mit 1 g Kupferchromit-Katalysator (Degussa, Frankfurt a. M.), spalteten in 30 ccm Chinolin von 230° etwa $\frac{1}{2}$ Stde. lang Kohlendioxyd ab. Man goß in überschüssige verd. Schwefelsäure, nahm das ausgefallene Reaktionsprodukt in Aceton auf und trennte Verunreinigungen durch Zugabe von Äther ab. Die Rückstände der eingedampften Aceton-Ätherlösungen von acht derartigen Decarboxylierungen destillierte man unter 1.5 Torr. Von 205–212° ging ein zähes, gelboranges Öl über, welches aus Dioxan-Eisessig-Gemisch 10 g Kristalle vom Schmp. 98–99° lieferte.

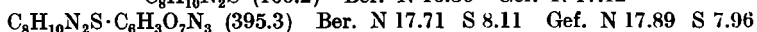
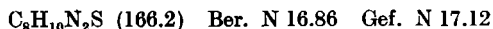


β -[2.5-Dimethyl-thienyl-(3)]-2-amino-styrol (VII): 2 g Nitro-Verbindung VI wurden in 25 ccm Eisessig mittels 15 ccm konz. Salzsäure und 5 g granul. Zinn durch 2stdg. Kochen reduziert. Aus der stark alkalisch gemachten Mischung extrahierte man mit Äther ein gelbranges Öl, welches im Kugelrohr unter 0.4 Torr zwischen 120–160° Luftbadtemperatur übergang. Aus 2nHCl, dann aus Wasser kristallisierte das Hydrochlorid, welches bei 191–192° schmolz. In Alkohol bildete sich aus dem Öl das Pikrat vom Schmp. 159–160°.



Thienyl-(2)-acetonitril⁴²⁾: Das Gemisch von 60 g Thienyl-(2)-essigsäureamid³²⁾ (getrocknet über Diphosphorpentoxyd) und 65 g Diphosphorpentoxyd erhitzte man im Destillierkolben. Das bei 216–220° übergangende gelbe Öl wurde im Scheidetrichter mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung ausgewaschen. Das abgetrennte Öl lieferte unter 12 Torr von 105–110° die Hauptfraktion, 25 g (45% d.Th.), n_D^{25} 1.5436, und von 110–112° den Nachlauf 1 g, n_D^{25} 1.5420.

2-[2'-Thienyl-methyl]-imidazolin: 10 g Thienyl-(2)-acetonitril wurden mit 20 g mono-*p*-Toluolsulfonat des Äthylendiamins 1½ Stdn. lang im Ölbad von 200° unter Rückfluß gekocht. Das erkaltete Gemisch versetzte man mit verd. Natronlauge und extrahierte mit Chloroform. Aus dem Rückstand der getrockneten und eingedampften Chloroformlösung destillierte unter 3 Torr bei 166–167° eine erstarrende Hauptfraktion, Schmp. bis 61°. Umlösen aus Benzin lieferte farblose Nadeln vom Schmp. 64–65°, welche sich an der Luft bräunlich färbten. Das in Alkohol bereitete Pikrat schmolz bei 229 bis 230°.



Bei der präparativen Durchführung von Versuchen erfreuten wir uns der technischen Hilfe von Herrn W. Anderle.

57. Otto Dann und Werner Dimmling: Thiopheno-2'.3':3.4-thiophen, ein drittes Thiophthen (Mehrkernige Thiophene, IV. Mittel.*)

[Aus dem Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen]

(Eingegangen am 6. Januar 1954)

Als erste Verbindungen mit dem Ringsystem des Thiopheno-2'.3':3.4-thiophens werden beschrieben: Die 2.5-Dimethyl-Verbindung und deren Maleinsäure-anhydrid Addukt; die 4'-Oxy-Verbindung und deren Thioindigo.

Auf Grund einer Ähnlichkeit zwischen dem Ringsystem des Anthracens und dem des Isothionaphthens¹⁾ und zwischen dem des Naphthalins und des Thiophens*) haben wir im carcinogenen 9.10-Dimethyl-1.2-benz-anthracen nunmehr beide Naphthalin-Hälften gegen Thiophen ausgetauscht und das 2.5-Dimethyl-[thiopheno-2'.3':3.4-thiophen] (I) dargestellt. Das bisher un-

⁴²⁾ F. F. Blicke u. M. F. Zienty, J. Amer. chem. Soc. **63**, 2945 [1941].

*) III. Mittel.: O. Dann u. H. Distler, Chem. Ber. **87**, 365 [1954], voranstehend. – Vortrag über die Mittel. I–IV im Chem. Institut der Universität Colorado in Boulder am 12. Februar 1953. Dadurch angeregt, hat Herr Prof. J. De Heer, Boulder, die Bindungsverhältnisse von Isothionaphthen sowie Thionaphthen berechnet und mit denen von Naphthalin, Anthracen, Phenanthren verglichen, worüber er gleichzeitig an anderer Stelle berichten wird.

1) II. Mittel.: O. Dann, M. Kokorudz u. R. Gropper, Chem. Ber. **87**, 140 [1954].