

KARL-DIETRICH GUNDERMANN und ROSWITHA HUCHTING

Über Mercapto-acrylsäure-Derivate, IX¹⁾

Zur Frage des Einflusses von Substituenten auf die Stabilität des Cyclobutan-Ringsystems

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 4. August 1961)

Die durch Hydrolyse ihrer Nitrile mit starkem Alkali in guten Ausbeuten erhältlichen 1.2-Bis-alkylmercapto-cyclobutan-dicarbon-säuren-(1.2) sind, vermutlich infolge der größeren Raumerfüllung der Carboxylgruppe, thermisch merklich stabiler als die Nitrile. 1.2-Bis-methylmercapto-cyclobutan-dicarbon-säure-(1.2)-dimethylester geht bei 150° zum Teil in das isomere α,β -Dihydro-muconsäure-Derivat über. — α -Methylmercapto-zimtsäure-nitril gibt auch bei längerer Belichtung kein Dimeres.

Wie bereits beschrieben²⁾, stehen die 1.2-Bis-alkylmercapto-cyclobutan-dicarbon-säure-(1.2)-dinitrile vom Typ I im Gleichgewicht mit den α -Alkylmercapto-acrylnitrilen. Dieses Gleichgewicht liegt — je nach der Struktur der Thioäthergruppe — bei Raumtemperatur weitgehend auf der Seite der Cyclobutan-Derivate, jedoch bei 100° schon zu mindestens 50% auf der Seite der Acrylnitril-Derivate. Durch vorsichtige Oxydation der Thioäthergruppen in den Dinitrilen I zu Sulfonylgruppen konnte das Cyclobutan-Ringsystem stabilisiert werden.

Es war nun möglich, daß die den Dinitrilen I entsprechenden Dicarbon-säuren ebenfalls eine größere thermische Stabilität als erstere besaßen wegen der im Vergleich zur Nitrilgruppe größeren Raumerfüllung der Carboxylgruppe (vgl. die Überlegungen von C. K. INGOLD³⁾). Wenn es dann gelang, die Nitrilgruppen in den dimeren α -Alkylmercapto-acrylnitrilen I schneller zu verseifen, als die Gleichgewichtseinstellung zu den Monomeren verlief, so konnte mit brauchbaren Ausbeuten an den Dicarbon-säuren II gerechnet werden. Als geeignet erwies sich die Hydrolyse mit 20-proz. wäßrig-methanolischer Natronlauge bei 100°: die durchweg gut kristallisierenden 1.2-Bis-alkylmercapto-cyclobutan-dicarbon-säuren-(1.2) II, a—d wurden in Ausbeuten von 70—90% aus ihren Nitrilen erhalten (dagegen war die saure Hydrolyse ungeeignet; vgl. weiter unten).

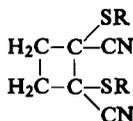
Da die unter gleichen Bedingungen vorgenommene Hydrolyse von monomerem α -Methylmercapto-acrylnitril keine isolierbaren Mengen von IIa lieferte, scheidet die

¹⁾ VIII. Mitteil.: K.-D. GUNDERMANN und H. SCHULZE, Chem. Ber. 94, 3254 [1961].

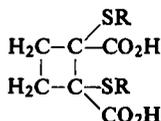
²⁾ K.-D. GUNDERMANN und R. HUCHTING, Chem. Ber. 92, 415 [1959].

³⁾ J. chem. Soc. [London] 1921, 951. — Da die COOH-Gruppe eine geringere elektronenanziehende Wirkung hat als die CN-Gruppe (F. ARNDT und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. 521, 111 [1935]; S. HÜNIC und O. BOES, ebenda 579, 28 [1953]), kommt ein Stabilisierungseffekt durch Erhöhung der Elektronegativität der Substituenten hier nicht in Betracht. Siehe die betr. Ausführungen I. c. ²⁾, S. 416.

Möglichkeit aus, daß die Säuren II durch Dimerisierung primär gebildeter α -Methylmercapto-acrylsäuren entstehen.



I a, b

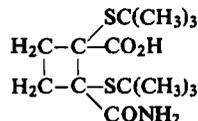
a: R = CH₃b: R = C(CH₃)₃

II, a-d

a: R = CH₃b: R = C₂H₅

c: R = Cyclohexyl

d: R = Benzyl



III

Andererseits ist die die Hydrolyse der Dinitrile I begleitende Ammoniak-Entwicklung erst nach etwa 8 Tagen beendet. Somit erscheint der Schluß erlaubt, daß unter den vorliegenden Hydrolysebedingungen die Dinitrile rasch in relativ stabilere Cyclobutan-Derivate, vielleicht Imide, übergehen, die dann langsam zu den Dicarbonsäuren II weiter verseift werden. Über die Struktur dieser Zwischenprodukte der Hydrolyse können erst weitere Untersuchungen endgültig Aufschluß geben, jedoch ist es unwahrscheinlich, daß es sich um die Diamide handelt (vgl. auch die Untersuchungen über die alkalische Hydrolyse einfacher Nitrile von S. WIDEQUIST⁴⁾). Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß die alkalische Hydrolyse des Bis-tert.-butylmercapto-Derivates Ib, bei der viel Verharzungsprodukte entstanden, nur zur Amidsäure III führte. Auf die hohe Ringspaltungstendenz der tert.-Butylmercapto-Verbindung Ib war schon früher²⁾ hingewiesen worden; die voluminösen tert.-Butylmercapto-Gruppen scheinen auch bei der Hydrolyse von Ib sterisch hindernd zu wirken.

Das Vorliegen eines Cyclobutan-Ringes in den Dicarbonsäuren II wurde durch reduzierende Entschwefelung von IIa und II d mit Raney-Nickel zu Cyclobutandicarbonsäure-(1.2) sichergestellt.

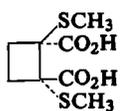
Die sterischen Verhältnisse untersuchten wir näher am Beispiel der Dicarbonsäuren IIa. Bei der alkalischen Hydrolyse von einmal umkristallisiertem Dinitril Ia erhielt man ein Gemisch von *cis*- und *trans*-IIa. Da, wie ausgeführt, während der Hydrolyse der Cyclobutan-Ring mit größter Wahrscheinlichkeit erhalten bleibt und Konfigurationsänderungen an seinen C-Atomen 1 und 2 nicht möglich sind, liegt somit auch Ia als Gemisch der *cis*- und *trans*-Isomeren vor. Die zu Ia führende Dimerisierung von α -Methylmercapto-acrylnitril verläuft also nicht stereospezifisch.

Das *cis*-Isomere der Säure IIa (Schmp. 157–158°) ließ sich über das im Hochvakuum destillierbare Anhydrid gewinnen; das *trans*-Isomere IV (Schmp. 169–170°) konnte infolge seiner geringeren Wasserlöslichkeit aus dem Isomerengemisch abgetrennt werden. Seine *trans*-Konfiguration wurde dadurch bewiesen, daß sich über das Chininsalz eine rechtsdrehende Form mit $[\alpha]_D^{25}$: + 15.9° erhalten ließ.

Sowohl *cis*- als auch *trans*-IIa (IV) zeigen bei der Bestimmung nach RAST in Campher (ca. 160–170°) etwas niedrigere Molekulargewichte als die berechneten, näm-

4) Ark. Kemi 10, 265 [1957].

lich 200 statt 236; sie sind also bei dieser Temperatur zu etwa 30% als α -Methylmercapto-acrylsäure gespalten anzunehmen. Dagegen ergibt die Bestimmung von Ia nach RAST praktisch den Wert für α -Methylmercapto-acrylnitril⁵⁾. Die Säuren II, b—d

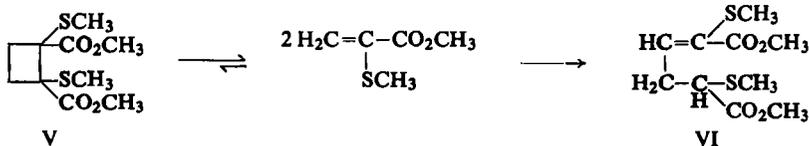


IV

weisen offenbar eine größere Ringspaltungstendenz auf als IIa: bei der Bestimmung nach RAST wurden 65% (IIb und d) und 77% (IIc) der berechneten Werte gefunden.

Aus den reinen *cis*- bzw. *trans*-Säuren IIa wurden mit Diazomethan die kristallinen Dimethylester V dargestellt. Dies ist das bisher einzige Darstellungsverfahren für Verbindungen vom Typ V: weder lassen sie sich aus 1,2-Dibrom-cyclobutan-dicarbonsäure-(1,2)-ester mit Natrium-alkylmercaptid synthetisieren²⁾, noch bilden sie sich analog den Dinitrilen I durch spontane Dimerisierung von α -Alkylmercapto-acrylsäureestern: diese geben vielmehr bei 100—150° ein offenkettiges „Kopf-Kopf-Dimeres“, α,α' -Bis-alkylmercapto- α,β -dihydro-muconsäureester, z. B. VI⁶⁾.

Die Molekulargewichtsbestimmung nach RAST gibt für die Ester V Werte, die auf eine ca. 85-proz. Spaltung bei 140—150° in α -Methylmercapto-acrylsäureester hinweisen. Dementsprechend gelang es, nach 15stdg. Erhitzen von V auf 150° in ca. 30-proz. Ausbeute das „stabile“ Dimere VI zu isolieren und durch das IR-Spektrum sowie durch Umwandlung in Adipinsäure zu identifizieren. Die Umwandlung von V in VI, die formal den Übergang eines Cyclobutan-Derivates in das isomere Homoallyl-Derivat darstellt, wird weiter untersucht.



V

VI

Nachdem die Säuren IIa und die Ester V durch alkalische Hydrolyse von Ia nunmehr gut zugänglich waren, untersuchten wir nochmals die saure Hydrolyse von Ia (vgl. I. c.²⁾). Hierbei verläuft offensichtlich die Monomerisierung des Cyclobutan-Derivates zu α -Methylmercapto-acrylnitril schneller als die Hydrolyse der Nitrilgruppen; das Monomere wird zudem durch Umwandlung in Brenztraubensäure bzw. deren Folgeprodukte und Methylmercaptan^{7,6)} aus dem Gleichgewicht mit dem Dimeren entfernt. Aus dem stark verharzten sauren Hydrolysat von Ia erhielt man nach Veresterung mit Diazomethan an destillierbaren Produkten nur ca. 8% d. Th. α,β -Bis-methylmercapto-propionsäure-methylester (entstanden durch Addition von Methylmercaptan an α -Methylmercapto-acrylsäure-Derivat während der Hydrolyse) sowie ca. 18% eines bei 116—135°/0.2 siedenden Estergemisches, durch dessen alkalische Hydrolyse jedoch keine kristalline Dicarbonsäure IIa gewonnen werden konnte; auf sie weist lediglich das Papierchromatogramm hin (Formeln s. S. 635).

Am Beispiel des durch Kondensation von Benzaldehyd mit Methylmercapto-acetonitril dargestellten α -Methylmercapto-zimtsäurenitrils, $C_6H_5 \cdot CH : C(SCH_3) \cdot CN$

⁵⁾ K.-D. GUNDERMANN und R. THOMAS, Chem. Ber. **89**, 1263 [1956].

⁶⁾ K.-D. GUNDERMANN und R. THOMAS, Chem. Ber. **92**, 1503 [1959].

⁷⁾ B. WEIBULL, Ark. Kemi **3**, 225 [1951].

cis-1.2-Bis-methylmercapto-cyclobutan-dicarbonsäure-(1.2)-anhydrid: 2.4 g des rohen Säuregemisches IIa wurden 3 Stdn. mit 15 ccm frisch dest. Acetylchlorid rückfließend erhitzt. Die Fraktionierung gab 0.7–1.3 g (30–60% d. Th.) Anhydrid, Sdp._{0.2} 122–126°, das beim Anreiben kristallisierte. Schmp. 52°. Leicht lösl. in Benzol, schwer in Petroläther.

$C_8H_{10}O_3S_2$ (218.3) Ber. C 44.00 H 4.62 S 29.37 Gef. C 43.55 H 4.71 S 28.70

cis-1.2-Bis-methylmercapto-cyclobutan-dicarbonsäure-(1.2): 0.3 g des Anhydrids wurden mit der 10fachen Menge ca. 2*n* HCl auf dem Dampfbad erwärmt, bis eine homogene Lösung entstanden war. Beim Abkühlen kristallisierten 0.25 g (77% d. Th.) *cis-IIa* in farblosen Prismen. Schmp. 157–158° nach vorher. Sintern (zugeschmolz. Röhrchen). Die Löslichkeit ist ähnlich wie die der *trans*-Säure; in Wasser löst sie sich jedoch leichter.

$C_8H_{12}O_4S_2$ (236.3) Ber. C 40.65 H 5.12 S 27.13 Äquiv.-Gew. 118.2
Gef. C 40.46 H 5.13 S 26.80 Äquiv.-Gew. 118.0
Mol.-Gew. 200 (nach RAST in Campher)

R_F-Wert: 0.90 (Bedingungen wie bei der *trans*-Säure).

cis-Cyclobutan-dicarbonsäure-(1.2) aus IIa: 3.0 g des rohen Säuregemisches IIa wurden mit Natronlauge neutralisiert und mit frisch aus 60 g Legierung bereitetem Raney-Nickel in ca. 100 ccm Wasser 5 Stdn. unter Rühren auf dem Dampfbad erhitzt. Das Filtrat vom Nickel säuerte man mit Salzsäure an, dampfte i. Vak. zur Trockne und extrahierte den Rückstand mit Aceton. Die Aceton-Extrakte hinterließen 1.5 g (82% d. Th.) chromatographisch reine *cis-Cyclobutan-dicarbonsäure-(1.2)*^{8,2)}, die durch Überführung in ihr Anhydrid vom Schmp. und Misch-Schmp. 77–78° und dessen IR-Spektrum charakterisiert wurde.

1.2-Bis-methylmercapto-cyclobutan-dicarbonsäure-(1.2)-dimethylester (V); *Isomerisierung zu α,α'-Bis-methylmercapto-α,β-dihydro-muconsäure-dimethylester (VI)*

Der *cis*-Ester V bildet sich aus der in der 5fachen Menge Methanol gelösten *cis*-Säure IIa mit äther. Diazomethan in praktisch quantitativer Ausbeute. Er fiel nach Abdampfen der Lösungsmittel zunächst als farbloses Öl an, das allmählich kristallisierte. Schmp. 67–68° (aus Methanol/Wasser).

$C_{10}H_{16}O_4S_2$ (264.3) Ber. C 45.43 H 6.10 Gef. C 45.73 H 6.02
Mol.-Gew. 156 (nach RAST in Campher)

Der *trans*-Ester V wurde aus der reinen *trans*-Säure IIa analog dem *cis*-Ester gewonnen. Er blieb beim Abdampfen der Lösungsmittel sofort kristallin zurück. Schmp. 96°.

Gef. C 45.51 H 6.10 S 24.00
Mol.-Gew. 250 (kryoskop. in Benzol), 145 (nach RAST in Campher)

trans-Ester V kann auch direkt aus dem rohen Säuregemisch IIa mit Diazomethan erhalten werden: er kristallisiert auch aus dem Gemisch mit dem *cis*-Isomeren glatt aus.

VI aus cis- und trans-V: 2.9 g eines durch Veresterung des rohen Säuregemisches IIa mit Diazomethan erhaltenen Gemisches von *cis*- und *trans*-Ester V wurden 15 Stdn. rückfließend auf 150–160° (Ölbad) erhitzt. Die Fraktionierung des dunklen Reaktionsproduktes gab 0.8 g (27% d. Th.) VI, Sdp._{0.2} 140–147°, *n*_D²⁰ 1.5303; IR-Spektrum vgl. I. c.⁶⁾. Die reduzierende Entschwefelung führte zu Adipinsäure.

Die reinen *cis*- und *trans*-Ester V, jeweils allein erhitzt, verhielten sich analog.

1.2-Bis-äthylmercapto-cyclobutan-dicarbonsäure-(1.2) (IIb): *α-Äthylmercapto-acrylnitril*⁵⁾ ließ man 10 Tage bei Raumtemp. stehen. Die Substanz blieb flüssig, bestand aber nach Ablauf

⁸⁾ E. R. BUCHMAN und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 64, 2696 [1942].

dieser Zeit nur noch zu 11% aus dem Monomeren (zur Bestimmungsmethode vgl. I. c.²⁾), das Mol.-Gewicht betrug 190 (Kryoskop. in Benzol; ber. für das Dimere: 226.4). 5 g dieses Produktes wurden wie das Methylmercapto-Derivat Ia alkalisch verseift. Ausb. 4.8 g (82% d. Th.) krist. Rohprodukt. Nach Umkrist. aus Wasser unter Kohlezusatz Schmp. 153°. Leicht lösl. in den kalten Alkoholen und heißem Wasser, schwer in kaltem Wasser, Äther und Benzol.

$C_{10}H_{16}O_4S_2$ (264.3) Ber. C 45.43 H 6.10 S 24.26 Äquiv.-Gew. 132.2
Gef. C 45.26 H 5.96 S 24.30 Äquiv.-Gew. 136.0
Mol.-Gew. 170 (nach RAST in Campher)

1.2-Bis-benzylmercapto-cyclobutan-dicarbonsäure-(1.2) (II d): Aus 8.9 g *dimerem* α -Benzylmercapto-acrylnitril⁹⁾ wie II a. Ausb. 8.0 g (81% d. Th.) zunächst öliges, jedoch bald kristallisierendes Produkt. Schmp. 162–163° (aus Methanol/Wasser).

$C_{20}H_{20}O_4S_2$ (388.5) Ber. C 61.83 H 5.19 S 16.50 Äquiv.-Gew. 194.2
Gef. C 61.90 H 4.98 S 16.70 Äquiv.-Gew. 189
Mol.-Gew. 297 (nach RAST in Campher)

Leicht lösl. in heißem Methanol, schwer in Wasser und Benzol. Reduzierende Entschwefelung mit Raney-Nickel wie bei II a gab *cis*-Cyclobutan-dicarbonsäure-(1.2).

1.2-Bis-cyclohexylmercapto-cyclobutan-dicarbonsäure-(1.2) (II c): Aus 5 g *dimerem* α -Cyclohexylmercapto-acrylnitril⁵⁾ wie II a. Ausb. 4.1 g (74% d. Th.). Nach vorsichtigem Umkristallisieren aus Eisessig/Wasser Schmelzintervall 134–142°. Leicht lösl. in heißem Methanol und Eisessig, schwer in Wasser und Benzol.

$C_{18}H_{28}O_4S_2$ (372.6) Ber. C 58.03 H 7.58 S 17.21 Gef. C 57.81 H 7.47 S 17.25
Mol.-Gew. 240 (nach RAST in Campher)

1.2-Bis-tert.-butylmercapto-cyclobutan-dicarbonsäure-(1.2)-monoamid (III): 2.5 g *dimeres* α -tert.-Butylmercapto-acrylnitril²⁾ wurden wie Ia alkalisch verseift. Man entfärbte die dunkelbraune Hydrolysat-Lösung mit Kohle und säuerte unter Kühlung mit halbkonz. Salzsäure an, wobei sich rohes III als dunkles Öl abschied, das nach einigen Stunden durchkristallisierte. Zur Reinigung wurde in Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen, filtriert und wieder angesäuert. Ausb. 0.7 g (25% d. Th.); Schmelzintervall 100–115°. Leicht lösl. in Alkoholen, schwer in Wasser und Benzol.

$C_{14}H_{25}NO_3S_2$ (319.5) Ber. C 52.63 H 7.89 N 4.39 S 20.07
Gef. C 52.61 H 7.81 N 4.55 S 19.90 Äquiv.-Gew. 310

IR-Spektrum: Carboxyl- und Säureamid-CO-Banden bei 1710/cm und 1650/cm; Banden der assoziierten NH- und OH-Gruppe bei 3350/cm, 3170/cm und 2550/cm.

α -Methylmercapto-zimtsäure-nitril (VII): 27.6 g Benzaldehyd (0.26 Mol), 17.4 g Methylmercapto-acetonitril¹⁰⁾ (0.2 Mol) und 100 ccm 6-proz. Natronlauge wurden unter Rühren und Überleiten von Stickstoff 4 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Danach neutralisierte man die Emulsion mit verd. Essigsäure und ätherte aus. Die Fraktionierung ergab neben unveränderten Ausgangsprodukten 12.2 g (35% d. Th.) VII, Sdp._{0,1} 115–120°. Zur Entfernung geringer Mengen mit VII übergegangener Benzoesäure wurde mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Zur Analyse rektifizierte man nochmals. Sdp._{0,1} 118–120°, n_D^{20} 1.6416.

$C_{10}H_9NS$ (175.3) Ber. C 68.54 H 5.18 N 7.99 S 18.30
Gef. C 68.58 H 5.31 N 8.09 S 17.90
Mol.-Gew. 172 (Kryoskop. in Benzol), 173 (nach RAST in Campher)

⁹⁾ K.-D. GUNDERMANN, Chem. Ber. 88, 1432 [1955].

¹⁰⁾ R. DIJKSTRA und H. J. BACKER, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 73, 569 [1954].

Als Rückstand der 1. Fraktionierung blieben 2.5 g (6.5% d. Th.) *α*-Methylmercapto-zimtsäure-amid, Schmp. 113–114° (aus Benzol/Petroläther).

$C_{10}H_{11}NOS$ (193.3) Ber. C 62.15 H 5.74 N 7.25 S 16.59
Gef. C 62.12 H 5.57 N 7.09 S 16.41
Mol.-Gew. 207 (nach RAST in Campher)

Nach 4-monatiger Belichtung von 5.1 g VII saugte man die ausgeschiedenen Kristalle scharf ab und kristallisierte aus möglichst wenig Methanol um. Ausb. 2.4 g (47% d. Th.), Schmp. 64–66°.

$C_{10}H_9NS$ (175.3) Gef. C 68.38 H 5.05 N 8.05 S 18.07
Mol.-Gew. 170 (kryoskop. in Benzol)
