

KARL-DIETRICH GUNDERMANN und GEORG PAPE

Über Mercapto-acrylsäure-Derivate, X¹⁾**Kondensationen mit Alkylmercapto-essigestern.
Konfigurationsbeweis der α,β -Bis-methylmercapto-acrylsäuren**

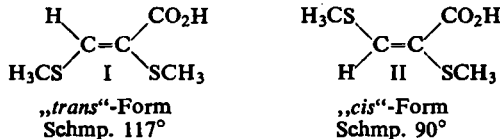
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 9. März 1962)

Formyl-alkylmercapto-essigester und α,γ -Bis-alkylmercapto-acetessigester werden mercaptalisiert und aus den Mercaptalen durch alkalische Hydrolyse unter gleichzeitiger Abspaltung von 1 Mol. Mercaptan α,β -Bis-alkylmercapto-acrylsäuren und α,β,γ -Tris-alkylmercapto-crotonsäuren erhalten. Aus α,β -Bis-benzylmercapto-acrylsäure (III) entsteht durch Entbenzylierung und anschließende Re-alkylierung sowohl *trans*- α,β -Bis-methylmercapto-acrylsäure (I) als auch 1.4-Dithien-(2)-carbonsäure-(2) (XX), womit die *cis*-Stellung der Methylmercaptogruppen in I bewiesen ist.

Die Umsetzung von α -Chlor- β -alkylmercapto-propionsäure-estern mit Kaliumbromid in Dimethylformamid hatte unerwartet zu der neuen Verbindungsklasse der α,β -Bis-alkylmercapto-acrylsäure-ester geführt²⁾, deren Struktur und Konfiguration durch das seinerzeit dargelegte Tatsachenmaterial weitgehend, jedoch insofern nicht vollkommen schlüssig bewiesen war, als sowohl bei der eben genannten Darstellungsweise, als auch bei den beschriebenen weiteren Synthesen Umlagerungen auftreten können, weil β -Halogen-thioäther-Gruppierungen vorliegen³⁾.

Die *cis-trans*-Zuordnung der beiden α,β -Bis-methylmercapto-acrylsäuren I und II war in Analogie zum Isomerenpaar Angelicasäure/Tiglinsäure auf Grund der physikalischen Daten vorgenommen worden; ein chemischer Konfigurationsbeweis stand noch aus.



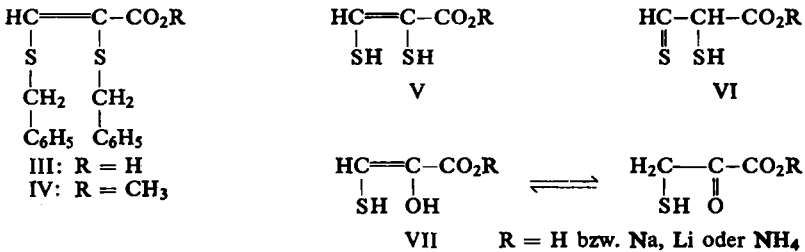
Von besonderem Interesse war α,β -Bis-benzylmercapto-acrylsäure (III); ließen sich die Benzylgruppen abspalten, so sollte man das einfache Dithio-reduktion-System V erhalten. Dieses ist zum Unterschied von dem in neuerer Zeit häufig bearbeiteten Thiol-enol-System der Mercapto-brenztraubensäure (VII)⁴⁾ noch nicht bekannt.

1) IX. Mittell.: K.-D. GUNDERMANN und R. HUCHTING, Chem. Ber. 95, 632 [1962].

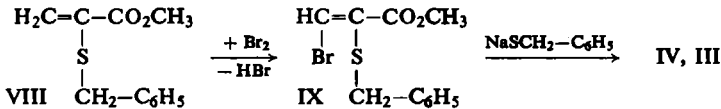
2) K.-D. GUNDERMANN und R. THOMAS, Chem. Ber. 91, 1330 [1958]. Inzwischen erhielten J. BONNEMA und J. F. ARENS, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 79, 1137 [1960], α,β -Bis-äthylmercapto-acrylsäure-äthylester durch radikalische Addition von Äthylmercaptan an Äthylmercapto-acetylen-carbonsäure-äthylester; die Struktur des Additionsproduktes wurde aus dessen Überführbarkeit in Methylglyoxal und den spektroskopischen Daten erschlossen.

3) Vgl. K.-D. GUNDERMANN und C. BURBA, Chem. Ber. 94, 2157 [1961], dort Zit.7).

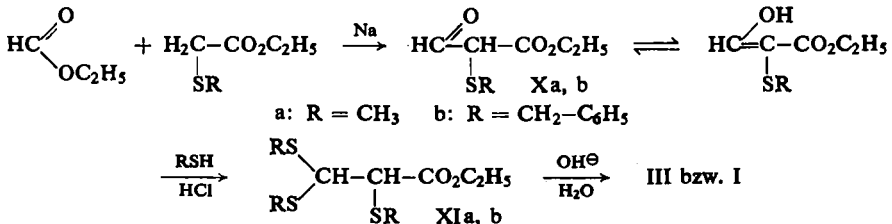
Die für I und II beschriebenen Verfahren²⁾ erwiesen sich für die Synthese von III als nur wenig geeignet⁵⁾; so ergab z. B. die Umsetzung von α -Benzylmercapto-



acrylsäure-ester (VIII) zu α -Benzylmercapto- β -brom-acrylsäure-ester (IX) kein analysenreines Produkt, weil bei der erforderlichen relativ hohen Destillationstemperatur schon Bromwasserstoffabspaltung erfolgte. III wurde wie folgt mit max. 20% d. Th., bez. auf VIII, erhalten:



Ein neues, mit guten Ausbeuten durchführbares und allgemein für die Synthese von α,β -Bis-alkylmercapto-acrylsäuren anwendbares Verfahren für die Darstellung von III, das zudem einen schlüssigen Strukturbeweis erbringt, ergab sich so: der durch Kondensation von Benzylmercapto-essigsäure-ester und Ameisensäure-ester mit Natriumstaub als Kondensationsmittel in 65-proz. Ausb. erhältliche Formylbenzylmercapto-essigester (Xb)⁶⁾ wurde mit Benzylmercaptan und Chlorwasserstoff zum Mercaptal XIb umgesetzt, das mit Natronlauge direkt das Natriumsalz von III lieferte (Ausb. an freier Säure III 90% d. Th., bez. auf Xb)*). Analoge Umsetzungen von Xa führten mit 80-proz. Ausb. zu I.



*¹⁾ Der leichte Übergang von Mercaptalen, die sich von β -Dicarbonyl-Verbindungen ableiten, in β -Alkylmercapto-acryl- bzw. -crotonsäure-Derivate ist aus zahlreichen Untersuchungen bekannt; vgl. H. HAUPTMANN und A. C. GIORA, Tetrahedron Letters [London] 1960, Nr. 11, 1; W. J. CROXALL, V. O. VAN HOOK und R. LUCKENBAUGH, J. Amer. chem. Soc. 71, 2736 [1949].

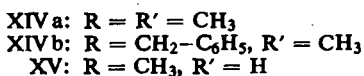
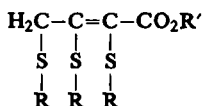
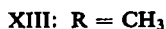
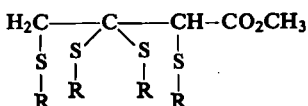
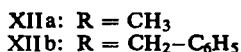
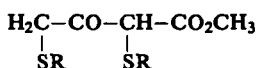
⁴⁾ W. D. KUMLER und E. KUN, Biochim. biophysica Acta [Amsterdam] 27, 464 [1958]; s. auch H. v. EULER und B. EISTERT, Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate, S. 238 ff., F. Enke Verlag, Stuttgart 1957.

⁵⁾ Diplomarb. G. PAPE, Univ. Münster 1959.

⁶⁾ T. B. JOHNSON und H. H. GUEST, Amer. chem. J. 42, 271 [1909], beschrieben das Natriumsalz des „ α -Benzylmercapto- β -oxy-acrylsäure-esters“; vgl. auch J. BONNEMA, H. J. ALKEMA und J. F. ARENS, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 79, 937 [1960], bezügl. Formyl-äthylmercapto-essigester.

Xa und b sowie (vgl. weiter unten) XIIa wurden mit Phenylhydrazin in 1-Phenyl-4-alkylmercapto-pyrazolone-(5) übergeführt.

Mittels Natriumamids konnte Methylmercapto-essigester zu α,γ -Bis-methylmercapto-acetessigester (XIIa) in 66-proz. Ausb. kondensiert werden. Auch die entsprechende Kondensation von Benzylmercapto-essigester verlief offenbar sehr glatt^{*)}; das Natrium-enolat von XIIb entstand in über 80-proz. Rohausbeute; der aus ihm erhaltene freie Ester ließ sich größtenteils nur als Sirup gewinnen, der jedoch die richtigen Analysenwerte zeigte. In geringer Menge wurde eine kristalline Verbindung mit der analytischen Zusammensetzung von XIIb und starker Enol-Reaktion isoliert.



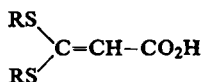
XIIa lieferte mit Methylmercaptan und Chlorwasserstoff fast quantitativ das Mercaptol XIII, aus dem durch Erhitzen mit Natriumhydrogensulfat ein Mol. Methylmercaptan zu XIVa abgespalten wurde; aus dem Ester XIVa erhielt man durch Verseifen mit 25-proz. Natronlauge in zunächst heterogenem Milieu in 53-proz. Ausbeute eine kristalline α,β,γ -Tris-methylmercapto-crotonsäure XV noch nicht näher bestimmter Konfiguration. Die analogen Umsetzungen des α,γ -Bis-benzylmercapto-acetessigesters (XIIb) führten bisher nur zu α,β,γ -Tris-benzylmercapto-crotonsäureester (XIVb); dieser bildete sich bereits unter den für die Mercaptalisierung von XIIb mit Benzylmercaptan und Chlorwasserstoff erforderlichen Reaktionsbedingungen. Es wird wahrscheinlich nur auf chromatographischem Wege möglich sein, XIVb kristallin zu erhalten, denn bei XIVb muß einerseits mit einem *cis-trans*-Isomerenmisch gerechnet werden, wodurch die Kristallisation erschwert wird; für die destillative Trennung liegt der Siedepunkt zu hoch.

Ergänzend zu dem durch die geschilderte Synthese erbrachten Strukturbeweis für I und III wurde die Nicht-Identität von I (bzw. II) und β,β -Bis-methylmercapto-acrylsäure^{7a, b)} (XVIa) sowie von III und der analog XVIa erhaltenen β,β -Bis-benzylmercapto-acrylsäure (XVIb) festgestellt.

^{*)} Dies dürfte auf die zusätzliche Stabilisierung des Alkylmercapto-essigester-Anions durch die Mesomerie $\begin{array}{c} \ominus\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}' \\ | \\ \text{SR} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \text{CH}-\text{CO}_2\text{R}' \\ || \\ \ominus\text{SR} \end{array}$ zurückgehen (vgl. G. CILENTO, Chem. Reviews 60, 147 [1960]).

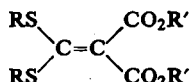
⁷⁾ a) P. V. LAAKSO, Suomen Kemistilehti 17 b, 1 [1944], zit. nach C. A. 40, 4671 [1946]; ebenda 17 b, 23 [1944], zit. nach C. A. 41, 95 [1947]. b) J. D. KENDALL und H. D. EDWARDS, Amer. Pat. 2493071, zit. nach C. A. 44, 7346 [1950].

Die alkalische Verseifung des aus Schwefelkohlenstoff, Dinatrium-malonsäure-diäthylester und Benzylchlorid erhaltenen Esters XVII lieferte zunächst die Dicarbonsäure XVIII; diese ging bei Raumtemperatur in salzsaurer Suspension in ein



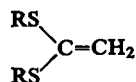
XVIa: R = CH₃

XVIb: R = CH₂·C₆H₅



XVII: R = CH₂·C₆H₅, R' = C₂H₅

XVIII: R = CH₂·C₆H₅, R' = H

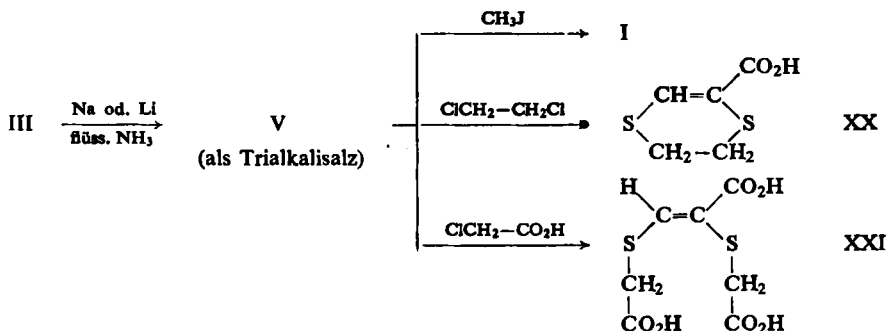


XIX: R = CH₂·C₆H₅

Gemisch aus der Mono-carbonsäure XVIb und Keten-dibenzylmercaptal (XIX) über. Letzteres liegt wahrscheinlich als Dimeres vor, denn im IR-Spektrum fehlt eine C—C-Doppelbindungsbande, und das Molekulargewicht nach RAST in Campher (unter Bedingungen also, bei denen schon teilweise Monomerisierung eintreten dürfte), liegt merklich zu hoch (355 statt 272).

Die Entbenzylierung von α,β -Bis-benzylmercapto-acrylsäure (III) ließ sich mit Natrium in flüssigem Ammoniak entsprechend dem Verfahren von J. L. WOOD und V. DU VIGNEAUD⁸⁾ glatt durchführen; gleiche Resultate gab die Verwendung von Lithium statt Natrium. Setzte man der frisch bereiteten Lösung des so erhaltenen Trinatrium- oder Trilithiumsalzes der Dimercapto-acrylsäure (V) in flüssigem Ammoniak Methyljodid zu, so konnte die höher schmelzende α,β -Bis-methylmercapto-acrylsäure (I) in über 70-proz. Ausbeute isoliert werden.

Verwendete man dagegen für die Alkylierung von V 1,2-Dichlor-äthan, so entstand in über 50-proz. Ausbeute 1,4-Dithien-(2)-carbonsäure-(2) (XX)⁹⁾:



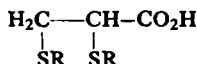
Da somit aus III unter analogen Reaktionsbedingungen I oder XX erhalten wurden, kann geschlossen werden, daß in I tatsächlich die beiden Methylmercaptogruppen *cis*-ständig angeordnet sind^{*)}. Gleichzeitig ist damit auch für III die I analoge Konfiguration anzunehmen, worauf auch die relativ hohe Ausbeute (bis 47% d. Th.) an Bibenzyl hindeutet, das als Nebenprodukt der zu I bzw. XX führenden Umsetzungen

^{*)} Eine während der Debenzylierungsreaktion eintretende *cis-trans*-Isomerisierung über die hypothetische Thioaldehyd-thiol-Form VI erscheint unwahrscheinlich; letztere würde in anderer Weise weiterreagieren (vgl. E. CAMPAIGNE, Chem. Reviews 39, 1 [1946]).

⁸⁾ J. biol. Chemistry 131, 267 [1939].

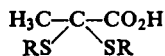
⁹⁾ Vgl. die Darstellung von 1,4-Dithien-(2)-dicarbonsäure-(2,3)-dinitril von W. WOLF, E. DEGENER und S. PETERSEN, Angew. Chem. 72, 963 [1960].

erhalten wurde. Bibenzyl tritt zwar häufig bei der reduktiven Abspaltung von Benzylgruppen mit Natrium in flüssigem Ammoniak auf¹⁰⁾, jedoch nicht in so großer Menge. Wir fanden z. B. bei der Debenzylierung des gesättigten Analogons von III, der α,β -Bis-benzylmercapto-propionsäure (XXIIa), zu α,β -Dimercapto-propionsäure (XXIIb) nur maximal 9% d. Th. an Bibenzyl, dagegen 28% d. Th. an letzterem bei der Debenzylierung von Brenztraubensäure-dibenzylmercaptol (XXIII).



XXIIa: R = CH₂-C₆H₅

XXIIb: R = H



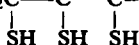
XXIII: R = CH₂-C₆H₅

Mit Chloressigsäure ergab V in 70-proz. Ausbeute α,β -Bis-carboxymethylmercaptoacrylsäure (XXI).

Durch die Umsetzungen von III zu I, XX und XXI ist gezeigt, daß die Alkalisalze des Dithio-reduktens V durchaus beständig sind.

Versetzte man eine absol. methanolische Lösung des Tri-lithiumsalzes von V, das bisher nicht rein zu gewinnen war, mit äthanolisch-essigsaurer Bleiacetat-Lösung, wie sie als Reagenz auf gem. Dithiole beschrieben wurde¹¹⁾, so fiel ein orangerotes Bleisalz aus, dessen Kohlenstoff-Gehalt dem zu erwartenden entsprach, das aber einen zu hohen Schwefelgehalt aufwies. Es war nicht möglich, die freie Säure V zu isolieren. Beim Ansäuern ihrer Alkalisalze trat Schwefelwasserstoff-Entwicklung auf, und es bildeten sich harzige, offenbar polymere Produkte, deren zu niedriger Schwefelgehalt ebenfalls auf hydrolytische Spaltung im sauren Milieu hinwies (vgl. das entsprechende Verhalten von 1.2-Dimercapto-maleinsäure-dinitril¹²⁾).

Der papierchromatographische Vergleich zeigte, daß auch bei der Debenzylierung von α,β,γ -Tris-benzylmercapto-crotonsäure und sogleich anschließender Umsetzung mit Methyljodid die Säure XV entstand, die aber auch auf Animpfen nicht kristallisierte; diese Umsetzung ist interessant bezüglich der Synthesemöglichkeit der α,β,γ -Trimercapto-crotonsäure $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{SH})_3-\text{CO}_2\text{H}$ bzw. deren Salzen.



Dem LANDESAMT FÜR FORSCHUNG DES LANDES NORDRHEIN-WESTFALEN und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir sehr für die Förderung dieser Untersuchungen. Die BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG, Ludwigshafen, die CHEMISCHEN WERKE HÜLS, Marl, die Firma DEGUSSA, Frankfurt/M., und die FARBENFABRIKEN BAYER, Leverkusen, stellten freundlicherweise Chemikalien zur Verfügung, wofür wir sehr zu Dank verpflichtet sind.

¹⁰⁾ V. DU VIGNEAUD und W. PATTERSON, J. biol. Chemistry 111, 393 [1935].

¹¹⁾ T. L. CAIRNS, G. L. EVANS, A. W. LARCHAR und B. C. MCKUSICK, J. Amer. chem. Soc. 74, 3982 [1952].

¹²⁾ G. BÄHR und G. SCHLEITZER, Chem. Ber. 90, 438 [1957].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α,β-Bis-benzylmercapto-acrylsäure (III)

a) aus VIII über *α-Benzylmercapto-β-brom-acrylsäure-methylester (IX)*: Zu einer Lösung von 19 g *α-Benzylmercapto-acrylsäure-methylester*²⁾ (VIII) in 50 ccm Benzol läßt man unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 14 g Brom in 25 ccm Benzol tropfen. Zuerst verschwindet die Bromfarbe rasch, gegen Ende des Zutropfens bleibt sie bestehen. Danach gibt man langsam 9 g Triäthylamin, in 40 ccm Benzol gelöst, hinzu, läßt einige Stdn. bei Raumtemperatur stehen, filtriert Triäthylammoniumbromid ab und erhitzt den nach Abdampfen des Benzols verbleibenden Rückstand 10 Min. im Wasserstrahl-Vak. auf 140 bis 150°. Danach fraktioniert man zweimal i. Hochvak., Ausb. 11.0 g IX, Sdp._{0,3} 140–150°.

C₁₁H₁₁BrO₂S (287.2) Ber. Br 27.83 S 11.17 Gef. Br 24.55 S 12.20

Der zu niedrige Br-Gehalt wird durch HBr-Abspaltung während der Destillation hervorgerufen, die umso größer ist, je langsamer man fraktioniert. Es empfiehlt sich, höchstens 10 g IX auf einmal zu destillieren.

Zu einer Lösung von 4 g IX in 25 ccm absol. Methanol läßt man unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von ca. 2.0 g Natrium-benzylmercaptid in 25 ccm absol. Methanol (hergestellt aus den dem Br-Gehalt von IX äquivalenten Mengen Natrium und Benzylmercaptan) tropfen. Man rührt noch 2 Stdn. weiter, läßt bei Raumtemperatur stehen, bis die Lösung den pH-Wert 7–8 hat, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Wasser auf und äthert aus. Der nach Abdampfen der mit Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung verbleibende Ester IV (5.5 g) wird mit 25 ccm 30-proz. wäbr. Natronlauge auf dem Dampfbad unter kräftigem Schütteln erwärmt, bis die ölige Phase in eine Suspension des Natriumsalzes von III übergegangen ist; man verdünnt nach dem Abkühlen mit Wasser auf das ca. 3fache Vol. und säuert unter sorgfältiger Eiskühlung mit Salzsäure an. Die Säure III wird ausgeäthert, der Rückstand der Ätherextrakte in 30–40 ccm Benzol aufgenommen und die heiße, filtrierte Lösung in 750 ccm siedenden Benzins (Siedegrenzen 60–90°) gegossen. Von den in der siedenden Lösung unlöslichen Harzen wird heiß abgegossen und die beim Erkalten der Benzol/Benzin-Lösung auskristallisierende Säure aus Benzin (evtl. unter Zusatz von etwas Aluminiumoxyd) umkristallisiert. Ausb. 2.5 g (60% d. Th.), Schmp. 103 bis 104°.

C₁₇H₁₆O₂S₂ (316.2) Ber. C 64.58 H 5.10 S 20.28 Gef. C 65.19 H 5.11 S 20.30
Äquiv.-Gew. 319, Mol.-Gew. 310 (nach RAST in Campher)

Feine farblose Prismen, unlöslich in Wasser, schwer löslich in Benzin, leicht löslich in den Alkoholen, in Äther, Benzol, Essigester.

b) aus Benzylmercapto-essigsäure-äthylester

1. *Formyl-benzylmercapto-essigsäure-äthylester (Xb)*: Zu einer Suspension von 11.5 g Natriumstaub in 300 ccm absol. Äther wird unter Rühren ca. 1/4 eines Gemisches aus 105 g Benzylmercapto-essigsäure-äthylester¹³⁾ und 37 g sorgfältig getrocknetem Ameisensäure-äthylester gegeben. Die Kondensationsreaktion wird durch Zugabe einer Spatelspitze Natriumamid in Gang gebracht und die Hauptmenge des Estergemisches unter dauerndem Rühren und eventueller Eiskühlung so rasch zugegeben, daß der Äther am Sieden bleibt. Man setzt noch soviel Äther zu, daß das Reaktionsgemisch gut durchgerührt werden kann, und erwärmt 5 Stdn. rückfließend. Nach Stehenlassen über Nacht gießt man in Eiswasser,

¹³⁾ Aus Chloressigsäure-äthylester und Natrium-benzylmercaptid in absol. Äthanol bei 0°. Ausb. 80% d. Th., Sdp._{0,1} 120–122°, n_D^{20} 1.5463. Analog der Methylester, Sdp._{0,1} 115 bis 119°, n_D^{20} 1.5492.

säuert mit verd. Salzsäure an, äthert aus und fraktioniert. Ausb. 77.7 g (65% d. Th.), Sdp._{0.2} 126–128°, n_D^{20} 1.5610.

$C_{12}H_{14}O_3S$ (238.4) Ber. C 60.45 H 5.92 S 13.45 Gef. C 59.80 H 5.67 S 13.56

Schwach gelbliches Öl mit rotvioletter $FeCl_3$ -Reaktion. Durch 4stdg. Erhitzen mit frisch dest. *Phenylhydrazin* auf dem Dampfbad entsteht *1-Phenyl-4-benzylmercapto-pyrazolon-(5)*, Ausb. 70% d. Th., Schmp. 185° (Zers.; aus Methanol).

$C_{16}H_{14}N_2OS$ (282.4) Ber. C 68.06 H 5.00 N 9.92 Gef. C 67.67 H 5.11 N 9.86

2. α,β,β -*Tris-benzylmercapto-propionsäure-äthylester (XIb) und III*: In eine Lösung von 37.4 g *Xb* und 39 g *Benzylmercaptan* in 300 ccm trockenem Benzol wird 5–6 Stdn. bei Raumtemperatur trockener Chlorwasserstoff eingeleitet; man dampft anschließend i. Vak. ein und erhitzt den als fast farbloses, viskoses Öl anfallenden rohen *Ester XIb* mit der 4fachen Menge 30-proz. Natronlauge unter kräftigem Schütteln auf dem Dampfbad. Weitere Aufarbeitung wie unter a). Ausb. 45.0 g (90% d. Th.) *III*, Schmp. 103–104° (aus Essigester/*Benzin*).

α,β -*Bis-benzylmercapto-propionsäure (XXIIa)*: Einer Lösung von 28.4 g α -*Chlor- β -benzylmercapto-propionsäure-methylester*¹⁴⁾ in 50 ccm absol. Methanol tropft man unter Rühren und Eiskühlung die äquivalente Menge *Natrium-benzylmercaptid*-Lösung (aus 2.3 g Natrium, 12.4 g *Benzylmercaptan* und 70 ccm absol. Methanol) zu und rührt bei Raumtemperatur weiter bis zur neutralen Reaktion der Lösung. Nach Abdestillieren des Methanols gießt man in Wasser, äthert aus und verseift den nach Abdampfen des Äthers verbleibenden *XXIIa-Ester* (siedet nicht bis 220°/0.2) mit der 4fachen Menge 30-proz. Natronlauge, wie bei *III* angegeben. Ausb. 25.5 g (80% d. Th.), Schmp. 83° (aus *Benzin*).

$C_{17}H_{18}O_2S_2$ (318.2) Ber. C 64.20 H 5.78

Gef. C 64.05 H 5.58 Äquiv.-Gew. 322

Beim Versuch, *XXIIa* aus α,β -*Dibrom-propionsäure-ester* und *Natrium-benzylmercaptid* zu erhalten, wurde hauptsächlich β -*Benzylmercapto-propionsäure-ester* und *Dibenzyl-disulfid* isoliert.

Brenztraubensäure-dibenzylmercaptol (XXIII) nach TH. POSNER¹⁵⁾, bei dem genaue experimentelle Angaben fehlen: in eine Lösung von 8.2 g α -*Hydroxy- α -benzylmercapto-propionsäure* und 4.8 g *Benzylmercaptan* in der eben nötigen Menge Chloroform wird einige Stdn. bei Raumtemperatur Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach Abdampfen i. Vak. verreibt man mit Petroläther, saugt die ungelösten Kristalle ab und kristallisiert aus *Benzin* um. Ausb. 5.0 g (42% d. Th.), Schmp. 93°.

$C_{17}H_{18}O_2S_2$ (318.2) Ber. C 64.20 H 5.78

Gef. C 63.97 H 5.54 Äquiv.-Gew. 326

Formyl-methylmercapto-essigsäure-äthylester (Xa): Aus 4 g Natriumstaub, 200 ccm absol. Äther, 15 g *Ameisensäure-äthylester* und 22 g *Methylmercapto-essigsäure-äthylester* (vgl. l. c.¹³⁾; Sdp.₁₂ 67°, n_D^{20} 1.4601) analog *Xb*. Ausb. 14.4 g (54% d. Th.), Sdp.₁₃ 93–95°, n_D^{20} 1.4954.

$C_6H_{10}O_3S$ (162.2) Ber. C 44.42 H 6.21 S 19.77 Gef. C 44.19 H 5.85 S 19.86

1-Phenyl-4-methylmercapto-pyrazolon-(5): Aus *Xa* und *Phenylhydrazin*. Ausb. 42% d. Th., Schmp. 154–155° (Zers.) (aus wenig Methanol).

$C_{10}H_{10}N_2OS$ (206.3) Ber. C 58.23 H 4.89 N 13.58 Gef. C 58.85 H 5.08 N 13.34

¹⁴⁾ K.-D. GUNDERMANN, *Liebigs Ann. Chem.* **588**, 167 [1954].

¹⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **36**, 299 [1903].

α,β,β-Tris-methylmercapto-propionsäure-äthylester (XIa) und I: In eine Lösung von 6.3 g *Xa* in 100 ccm absol. Benzol werden unter Eiskühlung 4 g *Methylmercaptan*, danach 5 Stdn. bei Raumtemperatur ein langsamer Strom von trockenem Chlorwasserstoff eingeleitet. Man dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt zur Entfernung des gelösten Chlorwasserstoffs nochmals in Methanol auf, dampft erneut ein und fraktioniert. Sdp._{0.2} 111–112°, n_D^{20} 1.5462, Ausb. 6.3 g (68% d. Th.).

$C_8H_{16}O_2S_3$ (240.4) Ber. C 39.97 H 6.71 Gef. C 40.30 H 6.31

Hydrolyse mit 30-proz. Natronlauge wie bei I-Methylester²⁾ gibt *I*, Ausb. 80% d. Th., Schmp. 117°.

α,γ-Bis-methylmercapto-acetessigsäure-methylester (XIIa): 62.3 g *Methylmercapto-essigsäure-methylester* (vgl. I. c. 13), Sdp.₈₅ 99–102°, n_D^{20} 1.4655) werden unter Rühren so schnell zu einer Suspension von 20 g Natriumamid (= 68 g 30-proz. benzolische Suspension) in 400 ccm absol. Äther getropft, daß der zunächst mit dem Wasserbad zum Sieden erhitzte Äther ohne weitere Wärmezufuhr am Sieden bleibt. Man erhitzt noch 2 Stdn. rückfließend, nimmt nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur in Eiswasser auf, säuert die wäßrige Schicht vorsichtig mit verd. Salzsäure an und äthert aus. Die Ätherextrakte werden mit Natriumcarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Fraktionierung ergibt 35.4 g (66% d. Th.), Sdp._{0.2} 110–112°, n_D^{20} 1.5345.

$C_7H_{12}O_3S_2$ (208.3) Ber. C 40.36 H 5.81 S 30.79 Gef. C 40.41 H 5.61 S 29.59

1-Phenyl-3-methylmercaptomethyl-4-methylmercapto-pyrazolon-(5): Aus *XIIa* und *Phenylhydrazin*. Ausb. 67% d. Th., Schmp. 152° (aus Methanol).

$C_{12}H_{14}N_2OS_2$ (266.4) Ber. C 54.12 H 5.30 N 10.52 S 24.08

Gef. C 54.81 H 5.37 N 10.09 S 23.11

α,β,β-Tetrakis-methylmercapto-buttersäure-methylester (XIII): In eine Lösung von 25.0 g *XIIa* in 150 ccm trockenem Benzol werden 13 g *Methylmercaptan* unter Eiskühlung, danach bei Raumtemperatur 5 Stdn. trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 2-tägigem Stehenlassen destilliert man das gebildete Wasser azeotrop ab, leitet nochmals *Methylmercaptan* und HCl ein und arbeitet nach 2 weiteren Tagen wie bei *XIa* auf. Ausb. 32.2 g (93% d. Th.), Sdp._{0.1} 150–160°; zur Analyse wird nochmals rektifiziert. Sdp._{0.05} 156–157°, n_D^{20} 1.5741.

$C_9H_{18}O_2S_4$ (286.5) Ber. C 37.73 H 6.33 Gef. C 37.72 H 6.15

Enol-Reaktion negativ.

α,β,γ-Tris-methylmercapto-crotonsäure-methylester (XIVa): 6.0 g *XIII* werden mit 0.2 g Natriumhydrogensulfat in einem 50-ccm-Claisen-Kolben i. Vak. sehr langsam auf 140° erhitzt. Bei 100° erfolgt unter starkem Schäumen *Methylmercaptan*-Abspaltung. Nach deren Beendigung fraktioniert man i. Hochvak., Ausb. 3.8 g (76% d. Th.), Sdp._{0.1} 132–133°, n_D^{20} 1.5928.

$C_8H_{14}O_2S_3$ (238.4) Ber. C 40.30 H 5.92 Gef. C 40.58 H 5.91

α,β,γ-Tris-methylmercapto-crotonsäure (XV): 5.0 g *XIVa* werden mit 20 ccm 25-proz. Natronlauge unter Schütteln auf dem Dampfbad erwärmt, bis eine homogene Lösung entstanden ist. Man verdünnt mit Wasser auf ca. 50 ccm, säuert unter Eiskühlung mit Salzsäure an, äthert aus und isoliert *XV* durch Ausschütteln der Ätherextrakte mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, nach deren Ansäuern erneut ausgeäthert wird. Ausb. 2.5 g (53% d. Th.), Schmp. 82–84° (nach Umkrist. aus Methanol/Wasser unter Kohlezusatz und Abkühlen bis –15°).

$C_7H_{12}O_2S_3$ (224.4) Ber. C 37.47 H 5.39

Gef. C 37.20 H 5.43 Äquiv.-Gew. 226

R_F -Wert 0.70 (Whatman-No. 1-Papier, aufsteigend, Lösungsmittelgemisch Äthanol/konz. Ammoniak/Wasser (80:4:16)).

α,γ -Bis-benzylmercapto-acetessigsäure-methylester (XIIb): Aus 55.0 g *Benzylmercapto-essigsäure-methylester*, 200 ccm absol. Äther und 36 g Natriumamid analog XIIa. Nach Beendigung der Reaktion wird auf Eis gegossen, XIIb-Natrium-enolat abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 43.2 g (ca. 80% d. Th.). Man suspendiert in Eiswasser, säuert mit verd. Salzsäure an und äthert aus. Die Ätherextrakte werden mit Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen; nach Trocknen mit Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers bleiben 38.7 g schwach bräunlich gefärbten Sirups, der in Methanol/Essigester-Lösung (1:1) mit Kohle entfärbt wird. Zur Analyse wird bis zur Gewichtskonstanz i. Hochvak. bei 56° getrocknet.

$C_{19}H_{20}O_3S_2$ (360.5) Ber. C 63.30 H 5.59 S 17.79 Gef. C 63.79 H 5.82 S 17.18

Aus der wäßrigen Mutterlauge des Natrium-enolats scheiden sich geringe Mengen Kristalle vom Schmp. 123–124° (aus Benzol) ab; Animpfen des Hauptproduktes hiermit führt nicht zur Kristallisation.

Gef. C 62.61 H 5.32 S 17.28

Starke Enol-Reaktion.

α,β,γ -Tris-benzylmercapto-crotonsäure-methylester (XIVb): 29.8 g XIIb und 20.3 g *Benzylmercaptan* werden in 150 ccm trockenem Benzol wiederholt mit Chlorwasserstoff behandelt, bis sich bei der azeotropen Destillation die berechnete Wassermenge abgeschieden hat. Nach Abdampfen i. Vak. wird mit Äther aufgenommen und bei –10 bis –15° mit 10-proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Man wäscht mit Wasser, entfärbt mit Kohle und trocknet den Rückstand der Ätherlösung i. Hochvak. bei 56°. Ausb. 37.5 g.

$C_{26}H_{26}O_2S_3$ (466.7) Ber. C 66.91 H 5.62 S 20.61 Gef. C 66.96 H 5.72 S 20.31

1.4-Dithien-(2)-carbonsäure-(2) (XX): In 200 ccm flüss. Ammoniak werden ca. 1.0 g Lithium-Stückchen gelöst und bei –70° unter Rühren nach und nach 5.5 g III eingetragen. Danach rührt man die blaue Lösung noch 20 Min. (es muß ein geringer Li-Überschuß vorliegen!), gibt Ammoniumchlorid bis zur Entfärbung und dann 1.9 g *1.2-Dichlor-äthan* tropfenweise hinzu. Nach 2 Stdn. läßt man das Ammoniak abdampfen, zuletzt i. Vak., nimmt in Eiswasser auf, äthert Toluol und Bibenzyl (Ausb. an einmal umkrist. Bibenzyl 1.23 g (39% d. Th.)) aus, säuert die wäßrige Lösung an, wobei XX zum Teil auskristallisiert; der Rest wird ausgeäthert. Ausb. 1.38 g (49% d. Th.), Schmp. 150–151° (aus Wasser).

$C_5H_6O_2S_2$ (162.2) Ber. C 37.02 H 3.73 S 39.53

Gef. C 37.54 H 3.72 S 38.63 Äquiv.-Gew. 164

trans- α,β -Bis-carboxymethylmercapto-acrylsäure (XXI): 4.5 g III werden mit 1.0 g Lithium in 200 ccm flüss. Ammoniak debenzyliert; man gibt 3.0 g *Chloressigsäure* hinzu und rührt noch 2 Stdn. bei –70°. Nach Abdampfen des Ammoniaks wird in Eiswasser aufgenommen und ausgeäthert. Bibenzyl-Ausb. 0.9 g (35% d. Th.). Die neutralisierte wäßrige Lösung läßt man durch eine Kationen-Austauscher-Säule (Lewatit S 100) laufen und kristallisiert den Eindampfrückstand des sauren Durchlaufes aus wenig Wasser unter Kohlezusatz um. Ausb. 2.5 g (70% d. Th.), Schmp. 174–175°.

$C_7H_8O_4S_2$ (252.3) Ber. C 33.33 H 3.19 S 25.42 Äquiv.-Gew. 84.1

Gef. C 33.42 H 3.04 S 25.21 Äquiv.-Gew. 84.7

trans- α,β -Bis-methylmercapto-acrylsäure (I) aus III: Aus 2.2 g III durch Debenzylierung mit ca. 0.7 g Natrium in 150 ccm flüss. Ammoniak und Umsetzung mit 1.5 ccm *Methyljodid* analog XX. Ausb. 0.8 g (70% d. Th.) einmal umkristallisiertes I, Schmp. 117°, und 0.6 g (47% d. Th.) Bibenzyl.

α,β-Dimercapto-propionsäure (XXIIb) aus α,β-Bis-benzylmercapto-propionsäure (XXIIa): 5 g feingepulverte XXIIa werden mit 1.8 g Natrium in ca. 150 ccm flüss. Ammoniak entbenzyliert. Nach Abdampfen des Ammoniaks nimmt man mit Wasser und Äther auf, säuert die wäßrige Lösung mit Salzsäure an, äthert aus und kristallisiert den Rückstand der zweiten Ätherextrakte aus Chloroform um. Ausb. 1.7 g (79% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 16) 73°. Bibenzyl-Ausb. max. 0.25 g (9% d. Th.).

Bleisalz der α,β-Dimercapto-acrylsäure (V) aus III: III wird, wie bei XX beschrieben, mit Lithium in flüss. Ammoniak debenzyliert. Der nach Abdampfen des Ammoniaks verbleibende Salzzrückstand wird mit Äther verrieben, das Ungelöste in absol. Methanol aufgenommen und die filtrierte methanol. Lösung in das gleiche Vol. äthanolisch-essigsaurer Bleiacetat-Lösung¹¹⁾ gegossen. Das sofort ausfallende orangerote Bleisalz wird abgesaugt und mit viel siedendem Methanol, danach mit heißer verd. Essigsäure, Wasser und nochmals Methanol gewaschen.

$C_6H_2O_4Pb_3S_4$ (888.0) Ber. C 8.12 H 0.23 S 14.44 Gef. C 8.38 H 0.79 S 16.30

Beim Erwärmen des Salzes in verd. Natronlauge bildet sich rasch PbS.

α,β,γ-Tris-methylmercapto-crotonsäure (XV) aus XIVb: 4.5 g sirupöse α,β,γ-Tris-benzylmercapto-crotonsäure (durch Verseifen des Esters XIVb mit der 5fachen Menge 30-proz. Natronlauge analog III) werden in 30 ccm absol. Äther gelöst und die Lösung langsam unter kräftigem Rühren zu 0.8 g Lithium in 200 ccm flüss. Ammoniak getropft. Nach 15 Min. entfärbt man mit Ammoniumchlorid und gibt innerhalb von 20 Min. 3 ccm Methyljodid hinzu. Aufarbeitung analog XX gibt 0.9 g sirupöser Säure XV, R_F-Wert 0.70 (Bedingungen wie bei XV angegeben).

1.1-Dicarboxy-2.2-bis-benzylmercapto-äthylen (XVIII): Analog der Darstellung des entspr. 2.2-Bis-methylmercapto-Derivates^{7a,b)} erhielt man aus 3.3 g Natrium, 11.4 g Malonsäurediäthylester, 5.4 g Schwefelkohlenstoff und 18 g Benzylchlorid in absol. Äther 12.5 g rohes 1.1-Dicarbäthoxy-2.2-bis-benzylmercapto-äthylen (XVII) (nach Abdestillieren der bis 125°/0.3 siedenden Nebenprodukte).

3 g hiervon werden mit 20 ccm 30-proz. Natronlauge unter Schütteln auf dem Dampfbad erhitzt, bis sich ein Brei des XVIII-Natriumsalzes gebildet hat; man verdünnt mit Wasser, äthert Unverseiftes aus, säuert unter Eiskühlung vorsichtig mit Salzsäure an und äthert erneut aus. Der Rückstand der Ätherextrakte wird aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Ausb. 1.8 g (16% d. Th., bez. auf Malonester), Schmp. 135–137° (unter Aufschäumen).

$C_{18}H_{16}O_4S_2$ (360.5) Ber. C 59.98 H 4.47 Gef. C 60.21 H 4.55

β,β-Bis-benzylmercapto-acrylsäure (XVIb) und Keten-dibenzylmercaptal (XIX): 6.2 g XVII werden, wie eben beschrieben, verseift; nach dem Ansäuern schüttelt man jedoch zunächst 1½ Stdn. auf der Schüttelmaschine. Danach extrahiert man mit viel Äther und engt die Ätherextrakte auf ein kleines Vol. ein. Die dabei auskristallisierte Säure XVIb wird mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 170–171° (Zers.).

$C_{17}H_{16}O_2S_2$ (316.2) Ber. C 64.58 H 5.10 S 20.28 Gef. C 64.47 H 5.10 S 20.24

Aus der äther. Mutterlauge von XVIb erhält man XIX, Schmp. 67–68° (nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol).

$C_{16}H_{16}S_2$ (272.4) Ber. S 23.54 Gef. S 24.03 Mol.-Gew. 355 (nach RAST in Campher)

¹⁶⁾ A. A. PAVLIC, Amer. Pat. 2408094, zit. nach C. A. 41, 775 [1947].