

115. Synthesen in der Biotinreihe IV¹⁾.

Herstellung substituierter Thiophane

von C. A. Grob und H. von Sprecher.

(14. III. 52.)

Wir beschrieben in der vorangegangenen Mitteilung¹⁾ die Synthese zweier Verbindungen mit dem Gerüst des Biotins (IXb), nämlich des DL-epi-Biotins und des DL-epi-allo-Biotins. Bei diesen Synthesen wurde weitgehend von neuartigen Reaktionen aliphatischer Nitroverbindungen Gebrauch gemacht. Da zur Zeit, als diese Arbeiten begonnen wurden, relativ wenig über die Reaktionsmöglichkeiten dieser Stoffklasse bekannt war, wurden die meisten Reaktionen zuerst an einem einfacheren Modell studiert. Seither ist die Chemie der aliphatischen Nitroverbindungen durch die systematischen Untersuchungen in den Laboratorien der ICI in England weitgehend erschlossen worden²⁾.

Als Modellsubstanz diente uns das 2-Methyl-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophan (IXa). Eines der vier Racemate dieser Struktur ist von O. Schnider et al.³⁾ beschrieben worden.

Es wurde zunächst 1-Nitro-2-propanol (Ia), dessen Herstellung aus Nitromethan und Acetaldehyd gegenüber den beschriebenen Verfahren⁴⁾⁵⁾ verbessert werden konnte, mit Acetylchlorid zum bekannten 1-Nitro-2-acetoxy-propan (Ib)⁶⁾ und mit Phosphorpentachlorid zum ebenfalls beschriebenen 1-Nitro-2-chlor-propan (Ic)⁶⁾ umgesetzt. Beide Verbindungen liessen sich durch Reaktion mit Merkaptoacetaldehyd-diäthylacetal (II)⁷⁾ in Gegenwart von Natriumalkoholat glatt in den Thioäther III überführen. Dabei liefert die Acetoxyverbindung Ib die besseren Resultate.

Die Acetalgruppe in III lässt sich leicht mit verd. Salzsäure in Dioxan hydrolysieren. Allerdings lässt sich der dabei in ausgezeichneter Ausbeute entstehende Aldehyd IV nicht durch blosse Destillation analysenrein erhalten. Die intramolekulare Aldolkondensation des Aldehydes IV liefert ein Gemisch isomerer 2-Methyl-3-nitro-4-oxothiophane (Va), welches aus den früher angegebenen Gründen⁷⁾ je-

¹⁾ III. Mitteilung, Helv. **35**, 885 (1952).

²⁾ Viele dieser Arbeiten sind in der Übersicht von N. Levy & J. D. Rose, Quarterly Reviews **1**, 358 (1947), referiert.

³⁾ O. Schnider, J.-P. Bourquin & A. Grüssner, Helv. **28**, 510 (1945).

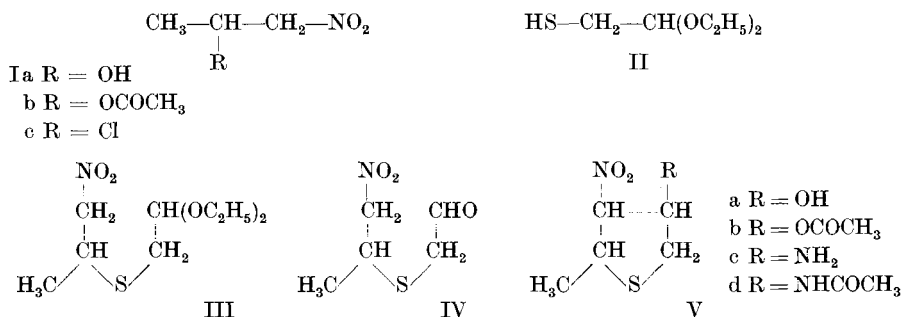
⁴⁾ L. Henry, Bl. [3] **13**, 999 (1895).

⁵⁾ P. Staub, Helv. **5**, 889 (1922).

⁶⁾ L. Henry, Bl. [3] **13**, 1000 (1895).

⁷⁾ C. A. Grob & H. von Sprecher, Helv. **35**, 885 (1952).

doch nicht aufgetrennt wurde. Die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe in Va lässt sich durch die Herstellung eines p-Nitrobenzoats sicherstellen. Dabei muss ein Überschuss an Pyridin sorgfältig vermieden werden, weil sonst unter Zersetzung p-Nitrobenzoesäure abgespalten wird. Bei der Herstellung grösserer Mengen des Nitroalkohols Va aus III kann auf die Isolierung des Aldehyds IV verzichtet werden.



Zur Reduktion aliphatischer Nitrogruppen in Verbindungen, welche Sulfidischwefel enthalten, eignen sich nach unseren Erfahrungen am besten Eisen und verd. Salzsäure¹⁾ oder Essigsäure, oder aber amalgamiertes Aluminium in feuchtem Äther oder Methanol. Die Verwendung von amalgamiertem Aluminium ist von uns mehrfach beschrieben worden²⁾³⁾. Wir erwähnen hier deshalb einzig die Reduktion mit Eisen und Essigsäure, wodurch aus Vc der Aminoalkohol VI in guter Ausbeute entstand. Von diesem wurde das mehrheitlich gebildete Isomere als Pikrat und bis-p-Nitrobenzoat charakterisiert. Ferner liess sich mit Kaliumcyanat ein 2-Methyl-3-ureido-4-oxy-thiophan (VIIa) sowie dessen 4-Chlorderivat VIIb herstellen.

Der Nitroalkohol Va wurde über die entsprechende Acetoxyverbindung Vb durch Umsetzung mit Ammoniak nach dem bereits mehrfach beschriebenen Verfahren³⁾ in das Nitro-amin Vc übergeführt. Dieses wurde direkt mit Eisen und Essigsäure zum destillierbaren 2-Methyl-3,4-diamino-thiophan VIII reduziert, welches ein Diacetyl-, ein Dibenzoyl- und ein Diureido-Derivat lieferte. Die Schmelzpunkte dieser Derivate stimmen gut mit jenen überein, welche *Schnider* et al. für die entsprechenden Derivate eines auf anderem Wege hergestellten Diamins VIII angeben⁴⁾. Wir glauben deshalb, dass es sich in beiden Fällen um dasselbe Isomere handelt.

Das 2-Methyl-3,4-diamino-thiophan (VIII) liess sich mit Phosgen in guter Ausbeute in das Imidazolidon IXa überführen. Diese Substanz wies wiederum die von *Schnider* et al. angeführten Eigenschaften

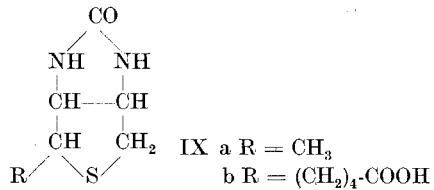
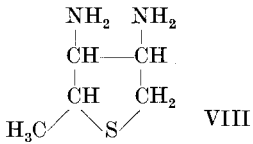
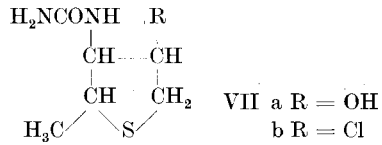
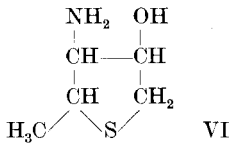
1) *K. Johnson & E. F. Degering*, *Am. Soc.* **61**, 3194 (1939).

2) *C. A. Grob & H. von Sprecher*, loc. cit.

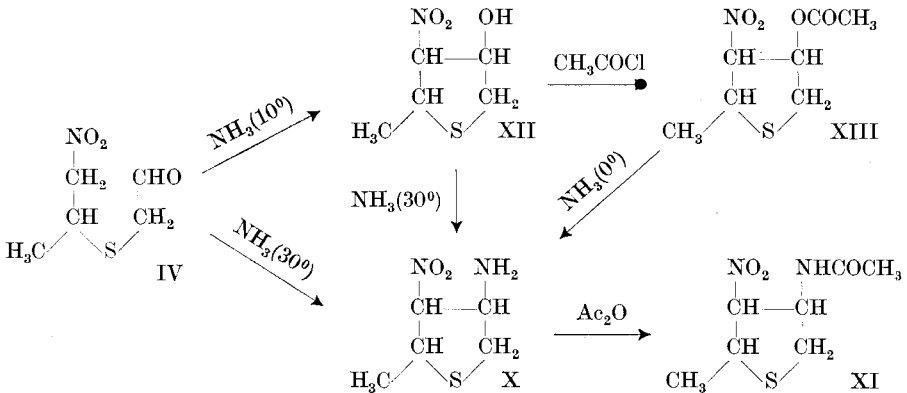
3) *C. A. Grob & W. von Tscherner*, *Helv.* **33**, 1070 (1950).

4) *O. Schnider, J.-P. Bourquin & A. Grüssner*, loc. cit.

auf und dürfte, wie die obigen Autoren bereits erwähnen, die 3,4-cis-Verbindung darstellen.



Schliesslich wurde festgestellt, dass sich der Aldehyd IV mit Ammoniak bei ca. 30° direkt in das Nitroamin X überführen lässt. Diese Verbindung ist als freie Base unstabil und wird deshalb am besten als N-Acetylderivat XI isoliert. Wird die Umsetzung des Aldehyds IV mit flüssigem Ammoniak bei etwas tieferer Temperatur durchgeführt, so herrscht die Ringschlussreaktion zum Nitroalkohol XII vor, und es entstehen nur Spuren des Nitroamins X. Das Nitroamin X bildet sich auch aus dem Nitroalkohol XII sowie aus seinem Acetoxyderivat XIII bei der Behandlung mit flüssigem Ammoniak bei ca. 30° resp. 0°.



Es wurde auch hier auf die Trennung aller Isomeren verzichtet. Der stereochemische Verlauf und die Mechanismen der hier beschriebenen Reaktionen sind bereits in der vorangegangenen Mitteilung eingehend diskutiert worden, so dass an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen wird.

Experimenteller Teil.

Die Schmelzpunkte wurden im Kapillarrohr bestimmt und sind unkorrigiert.

1-Nitro-2-oxy-propan (Ia). 46 g Nitromethan und 0,5 g wasserfreies Kaliumcarbonat wurden in 23 cm³ Wasser und 33 cm³ 95-proz. Äthanol gelöst. Unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser wurde langsam 33 g frisch destillierter Acetaldehyd zugetropft. Die klare Lösung wurde dann verschlossen 24 Std. bei 0° und weitere 24 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Gemisch wurde darauf durch langsame Zugabe von 3 cm³ Eisessig angesäuert und bei 30 mm und 40–50° von der Hauptmenge des Alkohols und Wassers befreit. Der ölige Rückstand wurde mit 100 cm³ gesättigter Kochsalzlösung versetzt und der ausgeschiedene Nitroalkohol dreimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der zurückbleibende Nitroalkohol wurde im Vakuum destilliert, Sdp.₁₁ 90–94° (Lit. Sdp.₁₁ 90–96°)¹. Ausbeute 79–81%.

Das *p*-Nitrobenzoat wurde durch Umsetzung des Nitroalkohols mit den berechneten Mengen *p*-Nitrobenzoylchlorid und Pyridin in Benzol bei ca. 20° erhalten; nach mehrmaligem Umkristallisieren aus CCl₄ Smp. 94–95°.

C ₁₀ H ₁₀ O ₆ N ₂	Ber. C 47,24	H 3,97	N 11,02%
	Gef. ,, 47,27	,, 3,82	,, 11,12%

1-Nitro-2-chlor-propan (Ic) wurde in Anlehnung an die Vorschrift von *Henry*²) hergestellt: Zu einer Lösung von 200 g PCl₅ in 350 cm³ reinem, abs. Chloroform wurden unter Rühren und Kühlen 100 g 1-Nitro-2-oxy-propan in 150 cm³ Chloroform derart zugetropft, dass die Temperatur 15° nicht überstieg. Nach dem Nachlassen der HCl-Entwicklung wurde noch 10 Min. bei 20–25° weitergerührt und dann mit Eis versetzt. Nach dem Abtrennen der Chlorformschicht wurde die wässrige Lösung nochmals mit Chloroform extrahiert. Die gewaschenen vereinigten Chloroformauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Die fraktionierte Destillation des Rückstandes ergab 90 g (76%) 1-Nitro-2-chlor-propan, Sdp._{13,5} 63°; n_D^{20,5} 1,4447.

1-Nitro-2-acetoxy-propan³) (Ib). 21 g Nitropropanol wurden unter Eis- küh- lung mit 19 g Acetylchlorid (20% Überschuss) gemischt. Die bei gelindem Erwärmen einsetzende Reaktion wurde durch Kühlen gemässigt und zum Schluss durch Erwärmen auf 40° vervollständigt. Destillation ergab 26,5 g (90%) des flüssigen 1-Nitro-2-acetoxy- propan, Sdp.₁₁ 101–102°, n_D^{23,5} 1,4255.

C ₅ H ₉ O ₄ N	Ber. C 40,75	H 6,13%	Gef. C 40,81	H 6,21%
------------------------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

2-(1-Nitropropyl)-2'-(1',1'-diäthoxy-äthyl)-sulfid (III). a) *Aus 1-Nitro-2-chlor-propan*: Eine Lösung von 5,1 g Natrium in 150 cm³ abs. Äthanol (über Calcium destilliert) wurde bei –10° langsam mit einer Lösung von 33 g Merkaptoacetaldehyd-di- äthylacetal⁴) in 40 cm³ abs. Äthanol versetzt. Anschliessend wurde bei –10° unter Um- schütteln eine Lösung von 27 g 1-Nitro-2-chlor-propan in 30 cm³ abs. Äthanol zugetropft, wobei sich momentan NaCl ausschied. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 Std. bei –10°, dann 10 Std. bei 20° stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermin- dertem Druck eingengt, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Das nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers hinterbliebene Sulfid wurde im Hochvakuum destilliert, wobei 45,5 g (87%)⁵), Sdp._{0,3} 108–110°, erhalten wurden. Eine weitere Destilla- tion ergab ein reines Produkt, Sdp._{0,01} 72°; n_D²³ 1,4683.

C ₉ H ₁₉ O ₄ NS	Ber. C 45,55	H 8,07	N 5,90	S 13,51%
	Gef. ,, 45,52	,, 7,93	,, 5,89	,, 13,47%

¹) *L. Henry*, Bl. [3] **13**, 999 (1895); *P. Staub*, Helv. **5**, 889 (1922).

²) *L. Henry*, Bl. [3] **13**, 1000 (1895); *C.* **1898** **1**, 192.

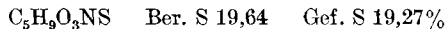
³) *N. Levy & C. W. Scaife*, Soc. **1946**, 1100.

⁴) *C. A. Grob & H. v. Sprecher*, Helv. **35**, 885 (1952).

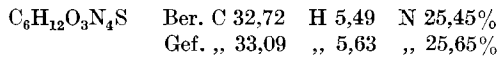
⁵) Die Ausbeute hängt wesentlich von der Verwendung von ganz wasserfreiem Äthanol ab.

b) *Aus 1-Nitro-2-acetoxy-propan*: 32,2 g 1-Nitro-2-acetoxy-propan (Ib) wurden in gleicher Weise mit Merktaoacetal umgesetzt, wobei dasselbe Sulfid in 89-proz. Ausbeute entstand. Das so erhaltene Produkt war reiner als das unter a) beschriebene.

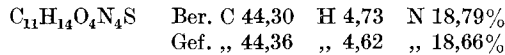
2-(1-Nitropropyl)-2'-(1'-oxoäthyl)-sulfid (IV). 9,0 g des obigen Sulfids (III) wurden mit 16 cm³ 1-n. HCl und 14 cm³ Dioxan versetzt und unter starkem Rühren und Überleiten von CO₂ auf dem Dampfbad erhitzt, wobei das Acetal im Laufe von ca. 5 Min. in Lösung ging. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther extrahiert und die Ätherlösung mit Wasser und KHCO₃-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum destilliert, wobei 6,0 g (95%) des Aldehyds, Sdp._{0,01} 64—65°, n_D²⁵ 1,5031, erhalten wurden, der durch Destillation nicht völlig rein erhalten werden konnte.



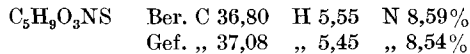
Das auf die übliche Weise hergestellte *Semicarbazon* schmolz nach dem Umkristallisieren aus Methanol unscharf zwischen 125 und 130°, wurde wieder fest und schmolz dann scharf bei 143—144° (*Kofler-Block*).



Das *p*-Nitrophenylhydrazon wurde aus Methanol umkristallisiert, Smp. 126,5°.

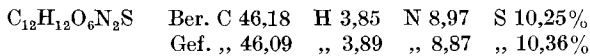


2-Methyl-3-nitro-4-oxy-thiophan (Va). Eine Lösung von 29,5 g des obigen Aldehyds (IV) in 300 cm³ Methanol wurde unter Eiskühlung mit einer Lösung von 10,3 g KOH in 50 cm³ Methanol versetzt. Nach 12stündigem Stehen unter Stickstoff bei 0° wurde mit 12 cm³ Eisessig vorsichtig neutralisiert und der grösste Teil des Methanols unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende rote Öl wurde im Hochvakuum destilliert, wobei 25 g (84,5%) eines Öles, Sdp._{0,05} 86—91°, erhalten wurden. Nochmalige Destillation ergab den Nitroalkohol als schwach gelbes Öl, Sdp._{0,01} 66—67°; n_D²⁴ 1,5305.

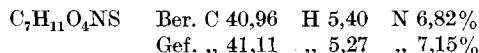


Bei der Herstellung grösserer Mengen des 2-Methyl-3-nitro-4-oxy-thiophans (Va) kann auf die Isolierung des Aldehyds IV verzichtet werden. In diesem Falle wird nach der sauren Verseifung der Acetalgruppe mit der entsprechend grösseren Menge methanolischer Kalilauge versetzt. Ausbeute 80—85%.

Das *p*-Nitrobenzoat wurde mit den berechneten Mengen *p*-Nitro-benzoylchlorid und Pyridin in Benzol bereitet. Aus Äthanol und mehrere Male aus CCl₄ umkristallisiert, Smp. 95—97°.



2-Methyl-3-nitro-4-acetoxy-thiophan (Vb). Die Acetylierung von Va wurde wie üblich mit einem geringen Überschuss an Acetylchlorid vorgenommen, Sdp._{0,01} 78°, n_D²⁰ 1,5009. Ausbeute 95—98%.



2-Methyl-3-amino-4-oxy-thiophan (VI). Von 10,5 g Nitroalkohol Va wurde ca. ein Drittel zu 100 cm³ 60-proz. Essigsäure und 30 g Eisenpulver unter heftigem Rühren zugegeben. Nach einigen Min. stieg die Temperatur rasch auf 50—60° und wurde durch abwechselndes Kühlen und Zutropfen des Restes der Nitroverbindung beibehalten. Nach dem Abklingen der Reaktion wurde noch 10 Min. unter Rühren auf dem Dampfbad

erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Methanol verdünnt, filtriert und unter Rühren in eine Lösung von 60 g Kaliumsulfid in 400 cm³ Methanol eingegossen, wobei Eisensulfid in gut filtrierbarer Form ausfiel. Dieses wurde abgenutscht und mit Methanol gut gewaschen. Das Filtrat wurde mit konz. HCl angesäuert, vom abgeschiedenen KCl abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit konz. NaOH phenolphthalein-alkalisch gemacht und sechsmal mit je 200 cm³ Äther ausgeschüttelt. Die über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde eingengt und das zurückbleibende Amin im Hochvakuum destilliert. Es wurden 6,5 g (75%), Sdp._{0,05} 105–107°, eines farblosen Öles erhalten, das bald zu einer harten Kristallmasse erstarrte. Nach dem Umkristallisieren aus Äther schmolz das Gemisch isomerer Aminoalkohole zwischen 70 und 80°.

Pikrat: Aus obigem Aminoalkohol-Gemisch wurde mit ätherischer Pikrinsäurelösung ein einheitliches Pikrat abgeschieden. Aus Dioxan oder Äthanol umkristallisiert, Smp. 193–194°.

$C_{11}H_{14}O_3N_4S$	Ber. C 36,46	H 3,90	N 15,47%
	Gef. „ 36,32	„ 4,12	„ 15,59%

Bis-p-nitrobenzoat: Dieses wurde mit p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin hergestellt. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Alkohol Smp. 193–195° unter Zers.

$C_{19}H_{17}O_7N_3S$	Ber. C 52,89	H 3,97	N 9,74	S 7,56%
	Gef. „ 53,08	„ 4,07	„ 9,61	„ 7,82%

2-Methyl-3-ureido-4-oxy-thiophan (VIIa). Ein Teil des Gemisches isomerer Aminoalkohole VI wurde durch Lösen in verd. Salzsäure und Eindampfen in das Hydrochlorid übergeführt. 1,3 g Hydrochlorid wurden in 5 cm³ Wasser gelöst und mit einer Lösung von 0,63 g Kaliumcyanat in 3 cm³ Wasser versetzt, wobei eine geringe Erwärmung eintrat. Die Lösung wurde 5 Min. auf dem Dampfbad erhitzt, worauf das Harnstoffderivat beim Abkühlen langsam auskristallisierte. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol schmolz das Ureid (1,3 g) bei 161–163°.

$C_6H_{12}O_2N_2S$	Ber. C 40,89	H 6,86	N 15,89	S 18,19%
	Gef. „ 40,75	„ 6,94	„ 15,60	„ 18,02%

Dieses Produkt stellt ein Isomerengemisch dar, denn weiteres Umkristallisieren aus Alkohol-Äther erhöhte den Smp. auf 176–180° (*Kofler-Block*).

2-Methyl-3-ureido-4-chlor-thiophan (VIIb). 100 mg des Oxy-ureido-Gemisches wurden in 3 cm³ trockenem Chloroform gelöst und bei 0° mit 130 mg PCl₅ in kleinen Anteilen versetzt. Nach Stehen während 20 Min. wurde nochmals die gleiche Menge PCl₅ zugesetzt. Nach 10 Min. wurde das Reaktionsgemisch, aus welchem sich eine schmierige Masse abgeschieden hatte, mit Eis und KHCO₃-Lösung versetzt. Dabei blieb ein Teil der Substanz in kristalliner Form zurück. Dieser wurde abfiltriert und aus Aceton-Äthanol umkristallisiert, wobei Nadeln, Smp. 212–213° (*Kofler-Block*; die Substanz wurde bei ca. 178° vorübergehend flüssig), erhalten wurden.

$C_6H_{11}ON_2S$	Ber. C 37,01	H 5,70%	Gef. C 37,00	H 5,54%
------------------	--------------	---------	--------------	---------

2-Methyl-3-nitro-4-acetamido-thiophan (XI). a) *Aus 2-(1-Nitropropyl)-2'-(1'-oxoäthyl)-sulfid (IV) mit flüssigem Ammoniak*: 5,6 g Aldehyd IV wurden mit 25 cm³ flüssigem Ammoniak im Bombenrohr 20 Std. auf 30° erwärmt. Nach Ablassen des Ammoniaks und Entgasen des Rückstandes im Vakuum wurde der Rückstand mit wenig Methanol aus dem Rohr gelöst und unter Kühlung mit Eisessig neutralisiert. Darauf wurde das Methanol bei 30–40° unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Acetanhydrid bei 60° acetyliert. Nach Entfernen des Acetanhydridüberschusses im Vakuum wurde mit Methanol versetzt, worauf ein Teil der Acetamidoverbindung auskristallisierte. Nach Entfärben der Mutterlauge mit Aktivkohle wurde sie eingedampft, in Äther aufgenommen und zur Entfernung von Acetamid mit Wasser gewaschen. Aus der eingengten Ätherlösung kristallisierte ein weiterer Anteil des Acetamidderivates. Durch Zufügen von etwas Petroläther wurde die Kristallisation vervollständigt. Gesamt-

ausbeute an kristallisiertem Acetylamin 3,85 g (55%). Durch Umkristallisieren aus Äthanol wurde das schwerstlösliche Isomere vom Smp. 180—181° erhalten.

$C_7H_{12}O_3N_2S$	Ber. C 41,16	H 5,92	N 13,72	S 15,70%
	Gef. „ 41,16	„ 5,67	„ 13,58	„ 15,84%

Wird die Umsetzung des Aldehyds IV mit flüssigem Ammoniak bei 10° durchgeführt, so bestehen 70% des Reaktionsproduktes aus 2-Methyl-3-nitro-4-oxy-thiophan (XII), und es können nach der Acetylierung nur geringe Mengen obiger Substanz, Smp. 180—181°, isoliert werden.

b) *Aus 2-Methyl-3-nitro-4-oxy-thiophan (XII) mit flüssigem Ammoniak*: 6,0 g Methylnitrothiophanol wurden im Bombenrohr 20 Std. mit 30 cm³ flüssigem Ammoniak bei 30—33° gehalten. Nach dem Ablassen des Ammoniaks wurde der Rückstand im Vakuum entgast, mit wenig Methanol aus dem Rohr herausgelöst und im Vakuum bei 30° eingedampft. Nun wurde in Äther aufgenommen und der basische Anteil durch mehrmaliges Ausschütteln mit verdünnter Essigsäure entfernt. Nach Eindampfen der essigsauren Auszüge im Vakuum bei 30° wurde der Rückstand durch Erwärmen mit überschüssigem Acetanhydrid während 20 Min. auf 70—80° acetyliert. Nach Entfernen des Acetanhydridüberschusses im Vakuum blieben 4,9 g braunes Öl zurück, aus dem nach Versetzen mit etwas Äther 4,13 g (55%) 2-Methyl-3-nitro-4-acetamido-thiophan kristallisierten, welche hauptsächlich aus dem Isomeren vom Smp. 180—181° bestanden.

Die den Neutralteil enthaltende Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen 2,0 g dunkelbraunes, stark verharztes Öl, das nicht weiter untersucht wurde.

c) *Aus 2-Methyl-3-nitro-4-acetoxy-thiophan (XIII) mit methanolischem Ammoniak*: 5,0 g Acetoxyverbindung, gelöst in 10 cm³ Methanol, wurden bei 0° unter Rühren und Einleiten von Ammoniak innert 30 Min. zu 25 cm³ mit Ammoniak gesättigtem Methanol getropft, dann wurde noch 3 Std. bei 0° gerührt. Darauf wurde die Lösung im Vakuum bei 30° eingedampft, der Rückstand unter Kühlung in Eisessig gelöst und durch Erwärmen mit Acetanhydrid während 20 Min. bei 70—80° acetyliert. Nach Einengen der Lösung im Vakuum wurde der Rückstand in wenig Methanol gelöst. Auf Zusatz von Äther kristallisierte das Acetamidoderivat in feinen Nadeln. Aus der eingeengten Mutterlauge kristallisierten auf Zusatz von Äther und Petroläther weitere Anteile der Substanz. Die Ausbeute an kristallisiertem Material, welches zur Hauptsache aus dem Isomeren vom Smp. 180—181° bestand, betrug 3,3 g (66%).

Es ist vorteilhaft, obige Umsetzung in Dioxan durchzuführen, weil das gebildete Ammonacetat darin unlöslich ist und durch Filtration entfernt werden kann¹⁾.

2-Methyl-3,4-diamino-thiophan (VIII). 28,0 g 2-Methyl-3-nitro-4-acetoxy-thiophan wurden bei 0° unter Rühren in 200 cm³ mit Ammoniak gesättigtes Methanol innert 1 Std. eingetroppt und während weiteren 2,5 Std. unter Durchleiten eines schwachen NH₃-Stromes weiterverrührt. Die Lösung wurde dann bei 30—40° unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand unter energischem Rühren mit 350 cm³ 50-proz. Essigsäure und 60 g Eisenpulver versetzt. Die Temperatur stieg nach wenigen Minuten rasch an und wurde durch Kühlen mit Eiswasser zwischen 50 und 60° gehalten. Nach Abklingen der Reaktion wurde noch während 15 Min. auf 60° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Methanol etwas verdünnt und vom überschüssigen Eisenpulver abgenutscht. Das Filtrat wurde im Vakuum auf ca. 100 cm³ eingeengt und unter Rühren zu einer Lösung von 100 g Kaliumsulfid in 600 cm³ Methanol gegossen. Das ausgefallene Eisensulfid wurde abgenutscht und mit Methanol gut ausgewaschen. Dann wurde das Filtrat mit konz. HCl angesäuert, vom ausgeschiedenen KCl abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, mit konz. Natronlauge phenolphthalein-alkalisch gemacht und mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das zurückbleibende rohe Diamin wurde im Hochvakuum destilliert und ergab 8,1 g (45%) eines Öles, Sdp._{0,01} 62—63°.

¹⁾ C. A. Grob & W. von Tscherner, Helv. 33, 1070 (1950).

Das Diamin wurde durch folgende Derivate charakterisiert:

Diacetylverbindung, Smp. 260–263°. Mit Acetanhydrid bei 100° hergestellt und aus Wasser umkristallisiert.

$C_9H_{16}O_2N_2S$	Ber. C 49,97	H 7,45	N 12,95%
	Gef. „ 50,11	„ 7,58	„ 12,69%

Dibenzoylverbindung, Smp. 268–271°. Mit Benzoylchlorid in Pyridin hergestellt und aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{19}H_{20}O_2N_2S$	Ber. C 67,03	H 5,92	N 8,23%
	Gef. „ 67,29	„ 5,95	„ 8,18%

Dipikrat, Zers. 234°. Mit Pikrinsäure in Äthylacetat hergestellt und aus Äthanol-Wasser umkristallisiert.

$C_{17}H_{18}O_{14}N_8S$	Ber. C 34,58	H 3,07	N 18,98%
	Gef. „ 34,66	„ 3,25	„ 19,22%

Dihydrochlorid, Zers. oberhalb 270°. Aus Äthanol umkristallisiert.

$C_5H_{14}N_2S_2Cl_2$	Ber. C 29,45	H 6,86	N 13,72	Cl 34,31%
	Gef. „ 29,58	„ 6,64	„ 13,79	„ 34,32%

Diureid, Zers. oberhalb 263°. Aus dem Dihydrochlorid mit wässrigem Kaliumcyanat bereitet und aus Äthanol-Wasser umkristallisiert.

$C_7H_{14}O_2N_4S$	Ber. C 38,53	H 6,47	N 25,68%
	Gef. „ 38,66	„ 6,31	„ 25,61%

2-Methyl-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophan (IXa). Zu einer Lösung von 2,8 g Diamin VIII und 4,3 g $KHCO_3$ in 70 cm³ Wasser wurde bei 0° unter starkem Rühren eine 20-proz. Lösung von Phosgen in Toluol zugetropft. Nach 1,5stündiger Reaktionszeit wurde das ausgeschiedene Ringschlussprodukt abgenutscht und aus Äthanol-Äther umkristallisiert. Zur weiteren Reinigung wurde die Substanz bei 0,01 mm und 150° sublimiert und mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Die Substanz verkohlte langsam oberhalb 350°, ohne zu schmelzen.

$C_8H_{10}ON_2S$	Ber. C 45,54	H 6,37	N 17,72%
	Gef. „ 45,49	„ 6,34	„ 17,91%

Zusammenfassung.

Es wird eine Methode zum Aufbau von 2-substituierten 3,4-Diaminothiophanen mit Hilfe neuartiger Umsetzungen aliphatischer Nitroverbindungen beschrieben. Insbesondere wurde das bereits bekannte 2-Methyl-3,4-(2'-oxo-tetrahydro-imidazol)-thiophan (IXa) nach dieser Methode hergestellt.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel
und Wissenschaftliche Abteilung der *HACO-Gesellschaft AG.*,
Gümligen-Bern.