

Mitteilung aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität  
Upsala

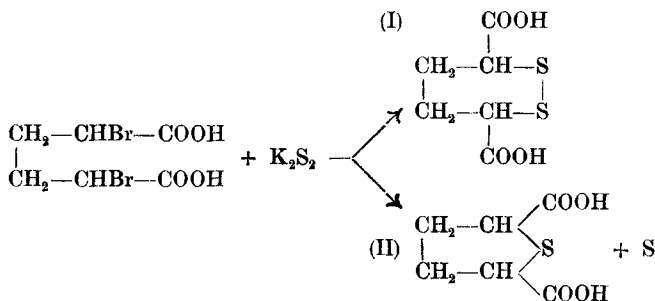
## Die stereoisomeren Formen der Tetrahydrothiophen- $\alpha, \alpha'$ -dicarbonsäure

Von Arne Fredga

Mit 3 Abbildungen

(Eingegangen am 17. Dezember 1937)

In früheren Arbeiten ist gezeigt worden<sup>1)</sup>, daß die beiden inaktiven Formen der Tetrahydrothiophen- $\alpha, \alpha'$ -dicarbonsäure durch Umsatz der entsprechenden stereoisomeren Dibrom-adipinsäuren mit  $K_2Se$  oder  $K_2Se_2$  erhalten werden können; im letzteren Falle wird die Hälfte des Selen in freier Form abgeschieden. Die Bildung eines cyclischen Diselenids konnte dabei nicht beobachtet werden. Im Laufe von vergleichenden Arbeiten über organische Schwefel- und Selenverbindungen habe ich nun entsprechende Versuche mit  $K_2S$  und  $K_2S_2$  ausgeführt. Hier verläuft die Reaktion im letzteren Falle nicht eindeutig; es ergab sich ein Gemisch von Mono- und Disulfid-säure und gleichzeitig Abscheidung von elementärem Schwefel:



<sup>1)</sup> Fredga, J. prakt. Chem. [2] **127**, 103 (1930); **130**, 180 (1931).

Bei Versuchen mit der racem-Form der Dibrom-adipinsäure konnte die racem(trans)-Form von I zufolge ihrer geringen Löslichkeit leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden; beim Arbeiten mit den meso-Formen schien jedoch eine Trennung von I und II aussichtslos. Ich schlug daher zur Darstellung der cyclischen Disulfidsäuren einen anderen Weg ein, der später in einem anderen Zusammenhang beschrieben werden wird.

Beim Umsatz der stereoisomeren Dibrom-adipinsäuren mit  $K_2S$  wurden hingegen die entsprechenden Formen der Verbindung II glatt und in guter Ausbeute erhalten. Es konnten dabei keine Anzeichen dafür beobachtet werden, daß der Umsatz nicht sterisch einheitlich erfolgte. Sowohl das Aussehen der trans(racem)-Form wie das der cis(meso)-Form ist dem der entsprechenden Selenverbindungen sehr ähnlich, nur besitzen die Schwefelverbindungen niedrigere Schmelzpunkte und sind beträchtlich leichter löslich. In der folgenden Übersicht sind einige Eigenschaften der Säuren zusammengestellt (die Löslichkeit in Mol je Liter).

	Schwefelverbindung		Selenverbindung	
	meso	racem	meso	racem
Schmelzpunkt . . . . .	145°	166°	173°	195°
Prim. Dissoziationskonstante	$4,6 \cdot 10^{-4}$	$5,0 \cdot 10^{-4}$	$2,7 \cdot 10^{-4}$	$3,5 \cdot 10^{-4}$
Löslichkeit in Wasser bei 25°	0,654	0,464	0,285	0,090

Auch die optisch aktiven Formen der Schwefel- und Selenverbindung sind ihrem Aussehen nach einander sehr ähnlich; hier liegt aber der Schmelzpunkt der Schwefelverbindung (180°) höher als der der Selenverbindung (173°). Die Schmelzpunkt-kurve des Systems (+)-Form, (-)-Form hat also bei den beiden Verbindungen ziemlich verschiedenes Aussehen (Abb. 1 und 2). Es war daher in diesem Falle besonders interessant, zu untersuchen, ob die Selen- und Schwefelverbindungen entgegengesetzter Konfiguration miteinander eine Molekülverbindung vom Racemattypus bilden könnten. Bei der Aufnahme der Schmelzpunkt-kurve (Abb. 3) ergab sich, daß tatsächlich ein derartiges sog. aktives Racemat<sup>1)</sup> vorliegt. Die Form dieser Kurve kann als typisches Zwischending zwischen den Kurventypen

<sup>1)</sup> Delépine, Bull. Soc. chim. France [4] 29, 656 (1921).

der Schwefel- und der Selenverbindung aufgefaßt werden. Diesbezüglich unterscheidet sich also das vorliegende System von dem von Lettré und Mitarbeitern<sup>1)</sup> untersuchten System (+)-Mandelsäure, (-)-Hexahydro-mandelsäure, bei dem das

aktive Racemat höheren Schmelzpunkt besitzt als die beiden wirklichen Racemate.

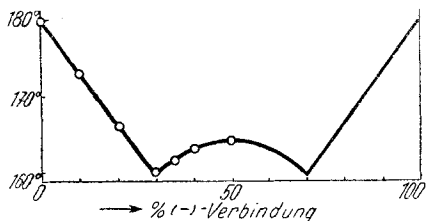


Abb. 1. (+)- u. (-)-Schwefelverbindung

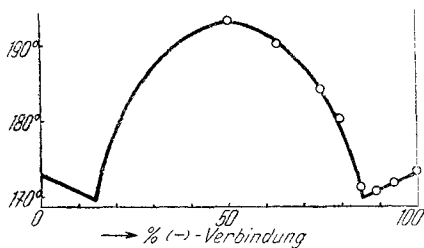


Abb. 2. (+)- u. (-)-Selenverbindung

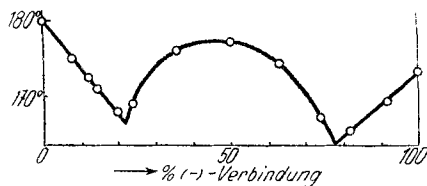


Abb. 3. (+)-Schwefelverbindung und (-)-Selenverbindung

Die Bildung derartiger Molekülverbindungen aus aktiver Selenverbindung und der analogen Schwefelverbindung entgegen gesetzter Konfiguration ist von mir nachgewiesen worden bei Selen-di-lactylsäure<sup>2)</sup>, Diselen-di-lactylsäure<sup>3)</sup>, Cyclo-tetra-methylen-diselenid-carbonsäure<sup>4)</sup> und Selen-cystin sowie dessen Hydrochlorid und Hydrobromid<sup>5)</sup>.

Andererseits bin ich bisher noch auf keinen entsprechenden Fall gestoßen, bei dem ein derartiges aktives Racemat denkbar war, aber ausgeblieben wäre. Das Bestreben zur Bildung derartiger Molekülverbindungen muß daher als eine

ziemlich allgemeine Eigenschaft optisch aktiver organischer Verbindungen des Schwefels und Selens aufgefaßt werden und

<sup>1)</sup> Lettré, Barnbeck u. Staunau, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1594 (1936).

<sup>2)</sup> Fredga, Arkiv f. Kem., Min. u. Geol. **11**, B, No. 43 (1934).

<sup>3)</sup> Fredga, Arkiv f. Kem., Min. u. Geol. **12**, B, No. 22 (1936).

<sup>4)</sup> Fredga, unveröffentlichte Versuche.

<sup>5)</sup> Fredga, Svensk kem. Tidskr. **49**, 124, 139 (1937).

kann als ein weiterer Ausdruck der Fähigkeit dieser Elemente, sich gegenseitig isomorph zu vertreten, betrachtet werden.

Schon vor vielen Jahren hat Ernst<sup>1)</sup> durch Hydrierung von Thiophen- $\alpha,\alpha'$ -dicarbonsäure ein bei 162° schmelzendes Tetrahydroderivat erhalten. Sein Präparat muß somit wesentlich die racem-Form enthalten haben; da er es aber als schwach gelblich beschreibt, kann es kaum ganz rein gewesen sein.

### Versuche

racem(trans)-Tetrahydrothiophen- $\alpha,\alpha'$ -dicarbonsäure

30,4 g (0,1 Mol) racem-Dibrom-adipinsäure<sup>2)</sup> wurden in 200 ccm eisgekühltem Wasser gelöst, das eine äquivalente Menge NaOH enthielt. Unmittelbar danach wurde krystallisiertes Na<sub>2</sub>S in geringem Überschuß zugesetzt. Am nächsten Tage wurde mit Schwefelsäure angesäuert, vom ausgeschiedenen Schwefel abfiltriert und mit Äther ausgeschüttelt. Da das Verteilungsverhältnis ziemlich ungünstig liegt, wurden insgesamt 400 ccm Äther in 11 Portionen angewandt. Die Säure wurde teils aus Essigester + Benzol, teils aus wenig Wasser umkrystallisiert. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug 15,9 g, d. h. 90% der theoretischen; nach dem Umkrystallisieren ergaben sich an gereinigtem Produkt 9,3 g. Löslich in Wasser und sauerstoffhaltigen organischen Lösungsmitteln, schwer löslich oder unlöslich in Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid und Kohlenwasserstoffen. Farblose rhomboederähnliche Krystalle. Schmp. 165—166°.

0,1655 g Subst.: 16,40 ccm 0,1146 n-NaOH. — 0,1805 g Subst.: 0,2410 g BaSO<sub>4</sub>. — 0,1497, 0,2498 g Subst. in 15,40 g Aceton:  $A = 0,092^\circ, 0,151^\circ$ .

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S (176,12) Ber. Äquiv.-Gew. 88,06 S 18,20 Mol.-Gew. 176  
Gef. „ „ 88,1 „ 18,34 „ 181, 184

3,043 ccm bei 25,00° gesättigte wäßrige Lösung: 24,64 ccm 0,1146 n-NaOH.

Löslichkeit bei 25°: 0,464 Mol je Liter = 81,7 g je Liter.

Die primäre Dissoziationskonstante wurde konduktometrisch in gewöhnlicher Weise bestimmt.

<sup>1)</sup> Ernst, Ber. deutsch. chem. Ges. 19, 3275 (1886).

<sup>2)</sup> Holmberg u. Müller, Ber. deutsch. chem. Ges. 58, 1601 (1925).

$\mu_{\infty} = 370$  (geschätzt nach Ostwald-Luther)

$v$	$\mu$	$100\alpha$	$k_1$
20	17,56	9,49	$5,0 \cdot 10^{-4}$
40	12,23	13,22	$5,0 \cdot 10^{-4}$
80	8,407	18,18	$5,0 \cdot 10^{-4}$
160	5,776	24,98	$5,2 \cdot 10^{-4}$
320	3,884	33,59	$5,3 \cdot 10^{-4}$
640	2,584	44,70	$5,6 \cdot 10^{-4}$

$$k_1 = 5,0 \cdot 10^{-4}$$

## Spaltung der racem-Form in optische Antipoden

Wie bei den analogen Selenverbindungen erhält man die (–)-Form leicht über das primäre Brucinsalz und die (+)-Form über das primäre Chininsalz. Beide Salze gleichen in ihrem Aussehen und den Löslichkeitsverhältnissen den entsprechenden selenhaltigen Salzen; es dürfte daher schon die Spaltungsmethode als solche eine gute Stütze für die Annahme darstellen, daß Schwefel- und Selenverbindung mit gleichem Drehungssinn auch gleiche Konfiguration besitzen. Die Bildung des aktiven Racemats aus (+)-Schwefel- und (–)-Selenverbindung dürfte als entscheidender Beweis dafür zu betrachten sein.

17,7 g (0,1 Mol) racem-Säure und 46,6 g krystallwasserhaltiges Brucin wurden in 350 ccm heißem Wasser gelöst. Das beim Erkalten erhaltene Salz wurde aus dem etwa 8-fachen Gewicht Wasser auf konstante Drehung umkrystallisiert; da die Drehung der Säure bedeutend größer ist als die von Brucin, läßt sich der Gang der Spaltung durch Drehungsmessungen an salzsauren Lösungen des Salzes verfolgen. Das Salz bildet kompakte, kurzprismatische, ziemlich flächenreiche Krystalle ohne Krystallwasser.

Krystallisation	1	2	3	4	5	6	7
Ausbeute in g	43,3	25,1	19,0	16,8	14,5	13,1	11,0
$[\alpha]_D^{25}$	—	–73,6°	–85,7°	–89,3°	–91,2°	–91,4°	–91,4

Die Mutterlauge von den beiden ersten Krystallisationen wurden bei Raumtemperatur zur Trockne eingedampft und aus dem Rückstand einige größere Krystalle der für das Salz der (–)-Form charakteristischen Gestalt ausgesucht. Aus dem Rest, der aus blättrigen oder tafelförmigen Krystallen bestand, wurden 7,5 g etwa 95%ige (+)-Säure erhalten. Diese wurden

in das primäre Chininsalz übergeführt und zweimal umkrystallisiert. Die Drehung der im Salz enthaltenen Säure änderte sich bei der zweiten Umkrystallisation nicht mehr; die Ausbeute an Salz betrug 15,8 g.

Die aktiven Säuren wurden mit Schwefelsäure in Freiheit gesetzt, mit Äther ausgeschüttelt und aus wenig Wasser mit Tierkohle umkrystallisiert.

(-)-Tetrahydrothiophen- $\alpha, \alpha'$ -dicarbonsäure

Aus 11,0 g Brucinsalz wurden 3,4 g Säure (nach dem Umkrystallisieren 2,5 g) erhalten. Sie bildet zentimeterlange Spieße oder stengelige Prismen und scheint etwas schwerer löslich zu sein als die racem-Form. Schmp. 179—180°.

0,1404 g Subst.: 13,71 ccm 0,1161 n-NaOH.

$C_8H_8O_4S$  (176,12) Ber. Äquiv.-Gew. 88,06 Gef. Äquiv.-Gew. 88,2  
0,1091 g Säure (einmal umkrystallisiert) gelöst in 0,4 n-HCl zu 10,00 ccm:  $2\alpha = -4,915$ .  $[\alpha]_D^{25} = -225,3^\circ$ ;  $[M]_D^{25} = -397^\circ$ .

Die Drehung konnte durch fortgesetztes Umkrystallisieren der freien Säure nicht mehr gesteigert werden.

Das primäre Brucinsalz wurde unmittelbar im Gange der Spaltung erhalten.

0,2120 g Subst.: 0,0865 g  $BaSO_4$ .

$C_{28}H_{26}O_4N_2$ ,  $C_6H_8O_4S$  (570,3) Ber. S 5,62 Gef. S 5,60

(+)-Tetrahydrothiophen- $\alpha, \alpha'$ -dicarbonsäure

Aus 15,8 g primärem Chininsalz wurden 5,1 g (nach zwei Umkrystallisationen 3,7 g) Säure erhalten. Im Aussehen stimmt sie vollständig mit der optischen Antipode überein. Schmelzpunkt 179—180°.

0,1390 g Subst.: 13,57 ccm 0,1161 n-NaOH.

$C_8H_8O_4S$  (176,12) Ber. Äquiv.-Gew. 88,06 Gef. Äquiv.-Gew. 88,2

Die Drehung wurde in verschiedenen Lösungsmitteln bestimmt. Genau gewogene Mengen Substanz wurden zu 10,00 ccm gelöst und die Drehung im 2 dm-Rohr bei der Wellenlänge des Natriumlichts und bei der der grünen Quecksilberlinie bestimmt.

0,1326 g in 0,4 n-Salzsäure:  $2\alpha = +5,99^\circ$ ;  $+7,11^\circ$ . — 0,1183 g in halb neutralisierter wäßriger Lösung:  $2\alpha = +5,35^\circ$ ;  $+6,38^\circ$ . — 0,1121 g

in vollständig neutralisierter wäßriger Lösung:  $2\alpha = +5,105^\circ$ ;  $+6,11^\circ$ .  
 — 0,1112 g in Eisessig:  $2\alpha = +6,50^\circ$ ;  $+7,72^\circ$ . — 0,1126 g in Essig-  
 ester:  $2\alpha = +5,37^\circ$ ;  $+6,38^\circ$ . — 0,1242 g in absolutem Alkohol:  $2\alpha =$   
 $+6,42^\circ$ ;  $+7,62^\circ$ .

	5893 Å.-E.		5461 Å.-E.	
	$[\alpha]_D^{25}$	$[M]_D^{25}$	$[\alpha]_D^{25}$	$[M]_D^{25}$
0,4 n-Salzsäure . . . . .	+225,9 <sup>0</sup>	+398 <sup>0</sup>	+268,1 <sup>0</sup>	+472 <sup>0</sup>
halb neutralisierte wäßrige Lösung	+226,1	+398	+269,7	+475
vollständig neutralis. „ „	+227,7	+401	+272,5	+480
Eisessig . . . . .	+292,3	+515	+347,1	+611
Essigester . . . . .	+238,5	+420	+283,3	+499
Alkohol (absolut) . . . . .	+258,5	+455	+306,8	+540

Bemerkenswert ist der Umstand, daß die Drehung in wäßriger Lösung durch den Ionisationszustand nur so wenig beeinflußt wird.

Das primäre Chininsalz der (+)-Säure bildet weiße, asbestähnliche Nadeln. Es wurde nicht analysiert.

### Schmelzpunktkurven

Die Kurven wurden nach Rheinboldts Methode<sup>1)</sup> aufgenommen. Da man bei den in Betracht kommenden Temperaturen sterische Umlagerungen in den Schmelzen zu befürchten hat, wurde möglichst rasch gearbeitet. Immerhin zeigte sich, daß die durch Zusammenschmelzen erhaltenen Racemate 1—2<sup>0</sup> niedriger schmolzen als die aus wäßriger Lösung kristallisierten. Doch dürften die Versuchsergebnisse den tatsächlichen Verlauf der Kurven richtig wiedergeben. Es wurden keine Taupunktkurven aufgenommen. Da die Diagramme für Gemische zweier wirklicher Antipoden symmetrisch sein müssen, wurden in den betreffenden Fällen nur die Hälfte der Kurven aufgenommen. Die Mengenverhältnisse werden in Molprozenten angegeben (s. S. 131 oben).

### meso(cis)-Tetrahydrothiophen- $\alpha, \alpha'$ -dicarbonsäure

Da die Säure leichter löslich ist als die racem-Form und es daher wünschenswert war, eine Verunreinigung durch die letztere zu vermeiden, wurde sie aus sorgfältig gereinigter meso-Dibrom-adipinsäure dargestellt. Die Synthese erfolgte

<sup>1)</sup> Rheinboldt u. Mitarb., J. prakt. Chem. [2] 111, 242 (1925); 112, 187; 113, 199, 348 (1926).

(+)-Schwefelverb. u. (-)-Schwefelverb.		(+) -Selenverb. u. (-) -Selenverb.		(+) -Schwefelverb. u. (-) -Selenverb.	
(-) -Verb.	Schmp.	(-) -Verb.	Schmp.	(-) -Verb.	Schmp.
0,0 %	180°	50,0 %	193°	0,0 %	180°
10,0	173	63,1	190	7,6	175
20,5	166	74,7	184	12,0	172,5
29,9	160	79,5	180	14,4	171
35,0	161,5	85,0	171	19,9	168
40,3	163	89,1	170,5	23,9	169
50,0	164	94,0	171,5	35,5	176
		100,0	173	50,5	177
				63,0	174
				73,9	167
				81,6	165
				91,5	169
				100,0	173

analog wie bei der racem-Form; die Ausbeute war etwa dieselbe, die Verluste bei der Umkrystallisation aber etwas größer. Dünne, sechsseitige oder unregelmäßige Tafeln oder Schuppen. Schmp. 144—145°.

0,1652 g Subst.: 16,34 ccm 0,1146 n-NaOH. — 0,2162 g Subst.: 0,2877 g BaSO<sub>4</sub>. — 0,1381, 0,2118 g Subst. in 15,10 g Aceton:  $\Delta = 0,089^\circ$ ; 0,139°.

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S (176,12) Ber. Aquiv.-Gew. 88,06 S 18,20 Mol.-Gew. 176  
Gef. „ 88,2 „ 18,28 „ 176, 173

2,017 ccm bei 25,00° gesättigte wäßrige Lösung: 23,02 ccm 0,1146 n-NaOH.

Löslichkeit bei 25°: 0,654 Mol je Liter = 115,2 g je Liter.

Die primäre Dissoziationskonstante wurde ebenso wie bei der racem-Form bestimmt.

$\mu_\infty = 370$  (geschätzt nach Ostwald-Luther)

$v$	$\mu$	100 $\alpha$	$k_1$
20	16,89	9,13	$4,6 \cdot 10^{-4}$
40	11,74	12,69	$4,6 \cdot 10^{-4}$
80	8,159	17,64	$4,7 \cdot 10^{-4}$
160	5,518	23,86	$4,7 \cdot 10^{-4}$
320	3,671	31,75	$4,6 \cdot 10^{-4}$
640	2,424	41,92	$4,7 \cdot 10^{-4}$

$$k_1 = 4,6 \cdot 10^{-4}$$

Versuche mit Dibrom-adipinsäure und K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

racem-Dibrom-adipinsäure. 10,6 g Säure wurden unter Eiskühlung rasch neutralisiert und vorsichtig mit einer Lösung von K<sub>2</sub>S<sub>2</sub> in geringem Überschuß versetzt; das Volumen der Lösung betrug 300 ccm. Nach kurzer Zeit begann die Ab-



scheidung von Schwefel. Am nächsten Tage wurde vom Schwefel filtriert und das Filtrat mit Schwefelsäure angesäuert, wobei eine schwer lösliche Verbindung ausfiel, die aus mit etwa  $\frac{1}{3}$  Aceton versetztem Wasser umkrystallisiert wurde. Dabei wurden 3,0 g kleine, farblose Prismen erhalten, die unter Zersetzung bei etwa  $270^{\circ}$  schmelzen. Aus der Analyse ergibt sich, daß die Verbindung Cyclo-tetramethylen-disulfid-dicarbon-säure (I) darstellt.

0,2102 g Subst.: 17,63 ccm 0,1146 n-NaOH. — 0,1422 g Subst.:  
0,3195 g BaSO<sub>4</sub>.

C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (208,18)	Ber. Äquiv.-Gew.	104,09	S 30,80
	Gef. „	104,0	„ 30,86

Durch wiederholtes Ausschütteln des angesäuerten Reaktionsgemisches mit Äther wurden einige Gramm racem-Tetrahydrothiophen-dicarbon-säure erhalten, die sich jedoch nicht vollständig von der schwer löslichen Disulfidsäure befreien ließ. Die beiden Verbindungen sind also in größenordnungsgemäß etwa gleichen Mengen gebildet worden.

meso-Dibrom-adipinsäure. Beim Umsatz mit K<sub>2</sub>S<sub>2</sub> wie oben bei der racem-Form beschrieben, schied sich Schwefel ab; beim Ansäuern fiel jedoch keine schwer lösliche Disulfid-säure aus. Nach dem Ausschütteln mit Äther wurde eine klebrige Krystallmasse mit beträchtlichem Schmelzpunktinter-vall erhalten. Ich habe keine einfache Methode zur Trennung der beiden Säuren im Gemische finden können.