

KARL GEWALD

Heterocyclen aus CH-aciden Nitrilen, VII¹⁾

2-Amino-thiophene aus α -Oxo-mercaptopanen und methylenaktiven Nitrilen²⁾

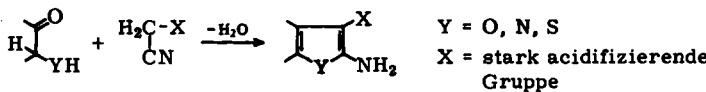
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden
 (Eingegangen am 13. April 1965)

α -Oxo-mercaptopane reagieren mit Nitrilen, die in α -Stellung eine aktive Methylengruppe besitzen, basenkatalysiert zu 2-Amino-thiophenen. Diese entstehen auch bei der Einwirkung von Natriumhydrogensulfid auf bestimmte 2.3.4-tri-substituierte 4-Halogen-crotonsäurenitrite.

In der Literatur sind bereits eine ganze Reihe von Cyclisierungsreaktionen beschrieben worden, bei denen α -Mercapto-ketone und -aldehyde als Komponenten fungieren, insbesondere von *Asinger* und Mitarb.³⁾. (Eine Zusammenfassung über die Reaktionen von Mercaptoketonen ist in einer Arbeit von *Fabian*⁴⁾ enthalten.)

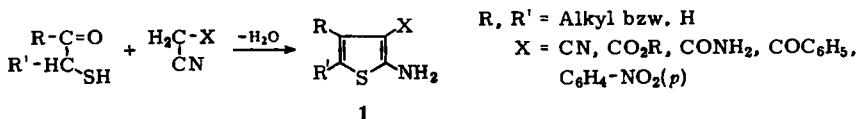
Über die säurekatalysierte Reaktion von Mercaptoketonen mit Nitrilen, die zu Thiazolen führt, berichten *Miyatake* und *Yoshikawa*⁵⁾.

Während nach dem von uns untersuchten Reaktionsprinzip, das einen Sonderfall der Knoevenagel-Kondensation darstellt, Aminofurane ($Y = O$) und -pyrrole ($Y = N$) nur mit



Malonitril gebildet werden⁶⁾, reagieren aliphatische α -Oxo-mercaptopane ($Y = S$) auch mit anderen methylenaktiven Nitrilen im Sinne der oben formulierten Gleichung.

Versetzt man ein Gemisch von α -Mercapto-keton bzw. -aldehyd⁷⁾ und α -methylenaktivem Nitril in Alkohol oder Dimethylformamid als Lösungsmittel mit katalytischen Mengen Piperidin oder Triäthylamin, so bildet sich bereits bei Raumtemperatur ein substituiertes 2-Amino-thiophen:



Die hergestellten Thiophene sind in Tab. 1 aufgeführt.

¹⁾ VI. Mitteil.: J. prakt. Chem. i. Druck; aus der Habilitationsschrift *K. Gewald*, Techn. Universität Dresden 1964.

²⁾ Vgl. *K. Gewald*, Angew. Chem. **73**, 114 (1961).

³⁾ *F. Asinger* und *M. Thiel*, Angew. Chem. **70**, 667 (1958).

⁴⁾ *K. Fabian*, Dissertat. Techn. Hochschule Aachen 1962.

⁵⁾ *K. Miyatake* und *T. Yoshikawa*, J. Pharmac. Soc. Japan **75**, 1054 (1955), C. 1962, 4531.

⁶⁾ *K. Gewald*, Z. Chem. **1**, 349 (1961).

⁷⁾ Einige der eingesetzten α -Oxo-mercaptopane liegen bekanntlich als feste Dimeren (1,4-Dithiane) vor, reagieren aber wie die Monomeren, da ein Gleichgewicht dimer/monomer vorliegt; s. dazu *T. Bacchetti* und *U. Ferrari*, Gazz. chim. ital. **86**, 722 (1956); *G. Geiseler* und *F. Stache*, Chem. Ber. **94**, 337 (1961).

Tab. 1. Aminothiophene 1

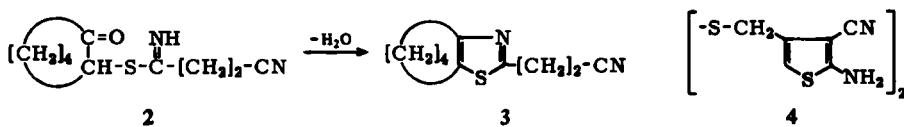
I	R	R'	X	Schmp.	% Ausb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Elementaranalyse
a	H	H	CN	104—105° (BzL.)	55	C ₅ H ₄ N ₂ S (124.1)	Ber. C 48.39 H 3.25 S 25.79 Gef. C 48.63 H 3.47 S 25.96 Mol.-Gew. 124 *)
b	H	H	CO ₂ CH ₃	77—78° (Lit.)	46	C ₆ H ₇ NO ₂ S (157.1)	Ber. C 45.86 H 4.49 N 8.92 S 20.46 Gef. C 46.25 H 4.78 N 8.74 S 20.35
c	CH ₃	H	CN	119—120° (W.)	73	C ₆ H ₆ N ₂ S (138.1)	Ber. C 52.17 H 4.38 S 23.17 Gef. C 52.20 H 4.70 S 23.16 Mol.-Gew. 140 *)
d	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	110—111° (A.)	75 **)	C ₇ H ₉ NO ₂ S (171.2)	—
e	CH ₃	H	CONH ₂	176—178° (Propanol)	53	C ₆ H ₈ N ₂ OS (156.1)	Ber. C 46.15 H 5.15 N 17.94 Gef. C 45.91 H 5.29 N 17.90 Mol.-Gew. 153 *)
f	CH ₃	H	COC ₆ H ₅	149—151° (A.)	40	C ₁₂ H ₁₁ NOS (217.2)	Ber. C 66.35 H 5.10 N 6.45 S 14.73 Gef. C 66.42 H 5.12 N 6.31 S 14.70
g	CH ₃	H	C ₆ H ₄ —NO ₂ (p)	153—154° ***)	34	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S (234.2)	Ber. N 11.96 S 13.66 Gef. N 11.95 S 13.23
h	CH ₃	CH ₃	CN	141—142° (A.)	70	C ₇ H ₈ N ₂ S (152.2)	Ber. C 55.25 H 5.30 N 18.41 S 21.03 Gef. C 55.20 H 5.35 N 18.58 S 21.34
i	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	123—125° (Methanol)	45	C ₈ H ₁₁ NO ₂ S (185.2)	Ber. C 51.88 H 5.99 N 7.56 S 17.28 Gef. C 52.08 H 6.20 N 7.51 S 17.87
k	C ₂ H ₅	CH ₃	CN	Sdp. 16155—159°	51	C ₆ H ₁₀ N ₂ S (166.2)	—
l	—[CH ₂] ₄ —		CN	147—148° (A.)	70	C ₉ H ₁₀ N ₂ S (178.2)	Ber. C 60.66 H 5.66 N 15.72 S 17.96 Gef. C 60.56 H 6.06 N 16.11 S 18.06
m	—[CH ₂] ₄ —		CO ₂ C ₂ H ₅	115° (A.)	80 **)	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ S (225.2)	Ber. C 58.65 H 6.71 N 6.22 S 14.21 Gef. C 58.70 H 7.05 N 6.44 S 14.14

*) Isotherme Destillation in Aceton. **) in Dimethylformamid, sonst in Äthanol bzw. Methanol. ***) Reinigung durch Umfällen aus halbkonz. Salzsäure.

Entscheidend für die irreversible, in polaren Lösungsmitteln rasch verlaufende Cyclisierung ist offenbar der Kondensations schritt. Das erklärt auch die Grenzen der Reaktion: Mit der freien Cyanessigsäure sowie mit Benzylcyanid als Methylenkomponente versagt die Umsetzung bereits; auf der anderen Seite ist Phenacylmercaptan als Carbonylkomponente ebenfalls nicht mehr in der Lage, unter den relativ milden Bedingungen Thiophene zu bilden.

Die Reaktion mit Malonitril dagegen — die auch in Wasser als Lösungsmittel abläuft — ist so empfindlich, daß sie sich zum Nachweis bestimmter Mercaptoketone verwenden läßt⁸⁾.

Bernsteinsäuredinitril addiert zwar in Gegenwart von Amin Mercaptocyclohexanon in reversibler Reaktion, eine Kondensation zum Thiophen läßt sich nicht erzwingen. In Gegenwart von Säure stabilisiert sich das Addukt **2** erwartungsgemäß⁵⁾ zum Thiazol **3**⁹⁾.



Aus 1,3-Dimercapto-aceton und Malonitril erhält man nur in Gegenwart von Luftsauerstoff ein faßbares Endprodukt: das Disulfid **4**, entstanden durch Oxydation aus dem zunächst gebildeten substituierten Thienylmercaptan.

IR- und UV-Spektren einiger Verbindungen vom Typ **1** sind in Tab. 2 enthalten. Sie stehen im Einklang mit der postulierten Aminothiophenstruktur.

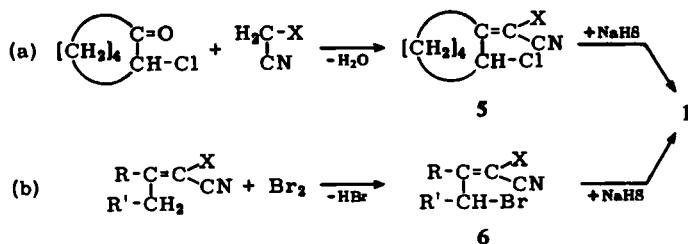
Tab. 2. IR- und UV-Banden von Aminothiophenen **1**
Angaben in cm^{-1} (Aufnahmen fest in KBr) bzw. nm ($\log \epsilon$)

R	R'	X	NH	CN	CO	NH ₂	α -CH	λ_{\max}
H	H	CN	3420 3335 3230	2210	—	1635	3120	—
CH ₃	H	CN	3425 3330 3225	2205	—	1640	3105	219 (4.62) 287 (3.93)
CH ₃	H	CO ₂ CH ₃	3420 3305	—	1660	1605	3110	—
CH ₃	H	C ₆ H ₄ —NO ₂ (<i>p</i>)	3440 3360	—	—	1615	—	219 (4.09) 272 (4.03) 381 (3.51)
CH ₃	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	3405 3300	—	1655	1605	—	227 (4.47) 309 (3.75)
—[CH ₂] ₄ —		CO ₂ C ₂ H ₅	3405 3305	—	1660	1610	—	230 (4.49) 312 (3.98)
C ₆ H ₅	H	CN	3430 3310 3210	2210	—	1640	3105	—

Ein weiterer Beweis für die Struktur **1** ist die Tatsache, daß die gleichen Aminothiophene auch gebildet werden, wenn man substituierte 4-Halogen-crotonsäure-nitrile vom Typ **5** bzw. **6** mit Natriumhydrogensulfid umsetzt:

⁸⁾ K. H. Funk und R. Mayer, J. prakt. Chem. **21**, 65 (1963).

⁹⁾ Dieser Versuch wurde von H. Böttcher ausgeführt.



Tab. 3. 4-Halogen-crotonsäurenitrile 5 und 6 und daraus hergestellte Thiophene 1

R	R'	X	Nr.	Schmp.	% Ausb.	Nr.	Schmp.	% Ausb.
-[CH ₂] ₄ -	CN	5a	Sdp. ₁₂ 148-150°	67	11	146°	95	
-[CH ₂] ₄ -	CO ₂ C ₂ H ₅	5b	Sdp. ₉ 162°	53	1m	115°	80	
-[CH ₂] ₄ -	CO ₂ C ₆ H ₅	5c	105-108°	31	1n	155-156°	45	
C ₆ H ₅	H	CN	6a	113-116°	77	1o	100-102°	75
CH ₃	H	CN	6b	Sdp. ₁₂ 127-131°	13	1c	118-119°	60

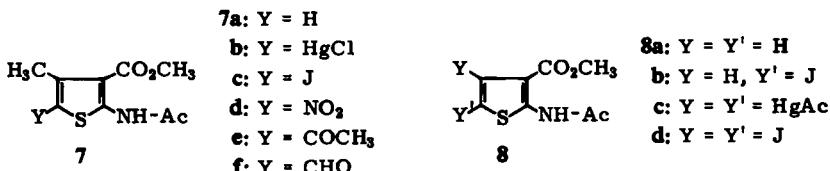
Der Weg (a) lässt sich nur mit Chlorcyclohexanon beschreiben, andere Halogenketone konnten mit methylenaktiven Nitrilen nach *Knoevenagel-Cope* nicht umgesetzt werden.

Die direkte Bromierung von Alkyldenverbindungen nach (b) — unseres Wissens ist bisher nur die Addition von Halogen beschrieben¹⁰⁾ — liefert nur bei phenylsubstituierten Verbindungen brauchbare Ausbeuten.

Die Aminothiophene vom Typ 1 sind relativ schwache Basen und im Gegensatz zum 2-Amino-thiophen selbst gegen Luftsauerstoff weitgehend beständig¹¹⁾.

Synthesen ähnlicher Aminothiophene, die ebenfalls auf der Cyclisierung von Nitrilen beruhen, sind in letzter Zeit von verschiedenen Autoren beschrieben worden¹²⁻¹⁴⁾.

Die Aminothiophene lassen sich aber glatt acylieren und bilden auch mit Benzaldehyd die entsprechenden Schiffsschen Basen. Zum weiteren Nachweis der Thiophenstruktur haben wir schließlich noch die klassischen Reaktionen am Thiophenkern herangezogen¹¹⁾: So lässt sich das Acetyl derivat 7a sehr leicht mercurichlorieren, jodieren, nitrieren, C-acylieren und formylieren (7b-f).



Das Acetyl derivat 8a nimmt erwartungsgemäß bei der direkten Jodierung ein Jodatom (8b), über die Acetomercuriverbindung 8c zwei Jodatome auf (8d).

Über Folgereaktionen der Aminothiophene 1 berichten wir an anderer Stelle.

10) M. Coenen und G. Jacobs, Dtsch. Bundes-Pat. 962071 (1954), C. 1957, 12304.

11) S. H. D. Harthough, Thiophene and its derivatives, Interscience Publishers Inc., New York 1951; T. S. Stevens in E. H. Rodd, Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IV, S. 203, Elsevier Publishers Corp., Amsterdam, London 1959.

12) J. W. Middleton, V. A. Engelhardt und B. S. Fisher, J. Amer. chem. Soc. 80, 2822 (1958).

13) H. Fießelmann, Franz. Pat. 1211620 (1960), C. 1960, 15223.

14) R. Gompper, E. Kutter und W. Töpfl, Liebigs Ann. Chem. 659, 90 (1962).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmp. sind korrigiert. IR-Aufnahmen fest in KBr, Angaben in cm^{-1} . UV-Spektren in Methanol, Angaben in nm ($\log \epsilon$).

1. 2-Amino-thiophene (1)

0.1 Mol *Nitril* löst man in 20–40 ccm Äthanol*) bzw. Dimethylformamid, versetzt mit 0.1 Mol *Oxomercapton* und tropft unter Röhren 0.5–2 ccm *Piperidin* oder 2–5 ccm *Triäthylamin* zu, wobei die Temperatur nicht über 50° ansteigen soll. Beim Einsatz von Cyanacetamid und ω -Cyan-acetophenon erwärmt man anschließend 1/2 Stde. im Wasserbad auf 50°. Nach 1/2–2 Std. ist die Reaktion beendet und bei Verwendung von Äthanol als Lösungsmittel das feste Thiophen bereits auskristallisiert. Man lässt noch einige Zeit im Kühl-schrank stehen und saugt ab. (Aus dem Filtrat lässt sich durch Einengen bzw. Verdünnen mit Wasser noch etwas Rohprodukt gewinnen.) Bei flüssigen Endprodukten wird nach beendeter Reaktion mit Wasser verdünnt, ausgeäthert und destilliert. Wird die Reaktion in Dimethyl-formamid ausgeführt, so verdünnt man anschließend mit Wasser und saugt nach beendeter Kristallisation ab.

2. 4-[2-Oxo-cyclohexylmercapto]-4-imino-butyronitril (2): 12 g (0.15 Mol) *Bernsteinsäure-dinitril* und 20 g 2-Mercapto-cyclohexanon-(1) erwärmt man bis zur klaren Lösung in 60 ccm absol. Äthanol unter Zusatz von 15 ccm Diäthylamin auf 50° und lässt bis zur beendeten Kristallisation stehen. Schmp. 132° (Äthanol). Ausb. 22 g (70%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ (210.3) Ber. N 13.33 S 15.22

Gef. N 13.08 S 15.35

Mol.-Gew. 218 (isotherme Destillation in Aceton)

IR: νCO 1620, νCN 2250, νNH 3200/cm.

3. 3-[4,5-Tetramethylen-thiazolyl-(2)]-propionitril (3): 21 g (0.10 Mol) **2** werden am Wasser-abscheider in 100 ccm Benzol unter Zusatz von 0.8 g *p*-Toluolsulfonsäure erhitzt, bis die Wasserabscheidung beendet ist. Die benzolische Lösung wäscht man mit wenig Wasser und destilliert. Sdp.₁₀ 178°, Schmp. 26–27°.

Pikrat: Schmp. 123° (aus Äthanol).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}]\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (421.4) Ber. N 16.62 S 7.60 Gef. N 16.56 S 7.50

4. Bis-[5-Amino-4-cyan-thenyl-(3)]-disulfid (4): Nach Vorschrift I. aus *1,3-Dimercapto-aceton* und *Malonitril* in Äthanol mit Triäthylamin als Katalysator. Zusätzlich wird einige Zeit unter Luftzutritt gerührt. Farblose, schwer lösliche Kristalle, Schmp. 208–211°, Ausb. 52%.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}_4$ (338.3) Ber. C 42.61 H 2.98 N 16.57 Gef. C 42.17 H 3.40 N 16.35

IR: νNH 3430, 3330, 3215; νCN 2200; νCH 3110, 2850, 2925; δNH 1640/cm.

UV: λ_{max} ($\log \epsilon$) 220 (4.28), 284 m μ (3.79).

5. [2-Chlor-cyclohexyliden]-malonitril (5a): Ein Gemisch von 6.6 g (0.10 Mol) *Malonitril*, 13.2 g (0.10 Mol) 2-Chlor-cyclohexanon-(1), 5 ccm Eisessig, 0.3 g β -Alanin und 60 ccm Benzol erhitzt man im Wasserbad unter Rückfluß am Wasserabscheider. Nach beendeter Reaktion wäscht man mit wenig gesätt. Natriumchloridlösung und destilliert. Sdp.₁₂ 148 bis 150°, Ausb. 12 g (67%).

UV: λ_{max} ($\log \epsilon$) 240 m μ (4.23). IR: νCN 2200, $\nu\text{C}=\text{C}$ 1608/cm.

*) Methyleneester in Methanol.

6. 4-Chlor-3,4-tetramethylen-2-cyan-crotonsäure-äthylester (5b): Wie unter 5. beschrieben aus 13.2 g (0.10 Mol) 2-Chlor-cyclohexanon-(1) und 11.3 g (0.10 Mol) Cyanessigsäure-äthylester. Sdp.₉ 161–162°, Ausb. 12 g (53%).

7. 4-Chlor-3,4-tetramethylen-2-benzoyl-crotonsäurenitril (5c): Analog 5. erhält man aus 7.3 g (0.05 Mol) ω -Cyan-acetophenon und 6.6 g 2-Chlor-cyclohexanon-(1) nach Abdestillieren des Benzols und Verreiben des Rückstandes mit wenig Äthanol 4 g (31%) 5c vom Schmp. 105–108° (aus Äthanol).

C₁₅H₁₄CINO (259.6) Ber. C 69.48 H 5.40 N 5.40 Gef. C 69.50 H 5.84 N 5.49

IR: vCN 2220, vCO 1700, vC=C 1610/cm.

8. β -Brommethyl- α -cyan-zimtsäurenitril (6a): Zu 16.8 g (0.10 Mol) β -Methyl- α -cyan-zimtsäurenitril in 130 ccm Benzol tropft man in der Siedehitze langsam 16 g Brom zu, destilliert, nachdem alles Brom verbraucht ist, das Benzol i. Vak. auf dem Wasserbad ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Ausb. 19.1 g (77%), Schmp. 113–116°.

C₁₁H₇BrN₂ (247.2) Ber. C 53.49 H 2.81 Br 32.40 N 11.31
Gef. C 53.30 H 3.14 Br 32.70 N 11.13

UV: λ_{max} (log ε) 235 (4.00), 310 m μ (4.27).

9. 4-Brom-3-methyl-2-cyan-crotonsäurenitril (6b): Wie unter 8. beschrieben aus 10.6 g (0.10 Mol) Isopropylidenmalonitril und 16 g Brom. Nach beendeter Reaktion (Dauer ca. 24 Std.) wird mit Wasser und Hydrogencarbonat gewaschen und destilliert. Sdp.₁₂ 127 bis 131°, Ausb. 2.5 g (13.5%).

10. Aminothiophene aus 4-Halogen-crotonsäurenitrilen: 0.05 Mol 4-Halogen-crotonsäurenitril 5 bzw. 6, gelöst in wenig Dioxan, tropft man unter Rühren bei 0° zu 50 ccm äthanol. Natriumhydrogensulfid-Lösung (0.10 Mol NaHS), gießt nach 10 Min. in Wasser und saugt nach beendeter Kristallisation ab.

(S. Tab. 3). Die Misch-Schmpp. mit den nach 1. hergestellten Produkten zeigen keine Depression.

11. 2-Amino-4,5-tetramethylen-3-benzoyl-thiophen (1n): Nach Vorschrift 10. aus 1.9 g 5c. Ausb. 0.9 g (45%), Schmp. 155–156° (Äthanol).

C₁₅H₁₅NOS (257.2) Ber. N 5.45 S 12.43 Gef. N 5.46 S 12.40
IR: vNH 3360, 3250, 3145, vCO 1590/cm.

12. 2-Amino-4-phenyl-3-cyan-thiophen (1o): Nach Vorschrift 10. aus 5 g 6a. Ausb. 3 g (75%), Schmp. 100–102° (Benzol).

C₁₁H₈N₂S (200.2) Ber. N 14.00 S 16.00
Gef. N 14.04 S 15.92
Mol.-Gew. 220 (isotherme Destillation in Aceton)

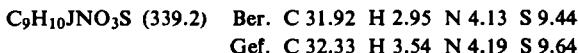
13. 2-Acetamino-4-methyl-3-methoxycarbonyl-thiophen (7a): Aus 1d und Acetylchlorid in Pyridin, Schmp. 109–111° (verd. Methanol).

14. 2-Acetamino-5-chlormercuri-4-methyl-3-methoxycarbonyl-thiophen (7b): Man mischt die alkoholischen Lösungen von 7a und überschüss. Quecksilber(II)-chlorid und verdünnt nach 10 Min. mit Wasser. Umkristallisiert wird aus Benzoësäure-äthylester. Ab 300° Zers.

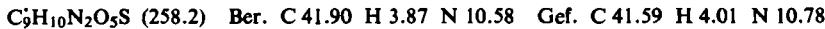
C₉H₁₀ClHgNO₃S (448.3) Ber. C 24.29 N 3.12 S 7.14 Gef. C 24.69 N 3.29 S 7.41

15. 5-Jod-2-acetamino-4-methyl-3-methoxycarbonyl-thiophen (7c): 2.1 g (0.01 Mol) 7a werden mit 2.5 g Jod und 2.5 g Quecksilberoxyd in 20 ccm Benzol 10 Min. geschüttelt. Nach

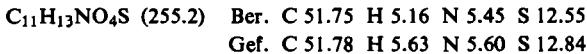
Absaugen, Waschen mit Hydrogencarbonat und Eindampfen erhält man 2.1 g **7c** vom Schmp. 140–142° (Methanol).



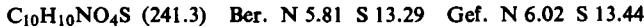
16. 5-Nitro-2-acetamino-4-methyl-3-methoxycarbonyl-thiophen (7d): Zu 4 g **7a** in 40 ccm Acetanhydrid tropft man unter Rühren bei –15° eine Lösung von 4.5 ccm rauchender Salpetersäure in 12 ccm Eisessig und gießt nach 10 Min. auf Eis: 1.3 g, Schmp. 176–178° (Toluol).



17. 2-Acetamino-4-methyl-5-acetyl-3-methoxycarbonyl-thiophen (7e): Ein Gemisch von 4 g **7a**, 20 ccm Acetanhydrid und 0.6 ccm Phosphorsäure erhitzt man unter Röhren 1/2 Stde. auf 110° und gießt anschließend auf Eis. Ausb. 3.9 g, Schmp. 149–151°.



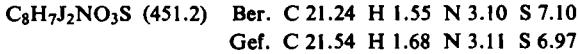
18. 2-Acetamino-4-methyl-3-methoxycarbonyl-thiophen-aldehyd-(5) (7f): Ein Gemisch von 2 g **7a**, 2.5 g Phosphoroxychlorid und 2.3 g *N*-Methyl-formanilid erwärmt man 1 1/2 Stdn. unter gelegentlichem Umrühren auf dem siedenden Wasserbad, verröhrt mit Natriumacetatlösung, dekantiert und digeriert in Methanol. Ausb. 1.4 g, Schmp. 190–192° (Propanol).



19. 5-Jod-2-acetamino-3-methoxycarbonyl-thiophen (8b): Nach Vorschrift 15. aus 2 g (0.01 Mol) 2-Acetamino-3-methoxycarbonyl-thiophen (**8a**) (erhältlich aus **1b** und Acetanhydrid, Schmp. 98° aus Methanol). Ausb. 2 g, Schmp. 139–141° (Methanol).



20. 4,5-Dijod-2-acetamino-3-methoxycarbonyl-thiophen (8d): 2 g **8a** (s. Vorschrift 19.) und 4 g *Hg-Aacetat* erhitzt man in 10 ccm Eisessig 2 Stdn. auf dem Wasserbad und schüttelt die isolierte feste Acetomercuriverbindung 6 Stdn. mit *KJ*₃-Lösung. Schmp. 197–199° (Propanol).



[188/65]