

Additionen an die Dreifachbindung, XX¹⁾

Polycyclische Thiophenderivate durch Hetero-Cope-Umlagerung

*Siegfried Blechert, Rolf Gericke und Ekkehard Winterfeldt**

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität Hannover,
D-3000 Hannover, Schneiderberg 1B

Eingegangen am 28. Juni 1972

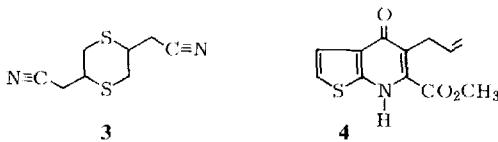
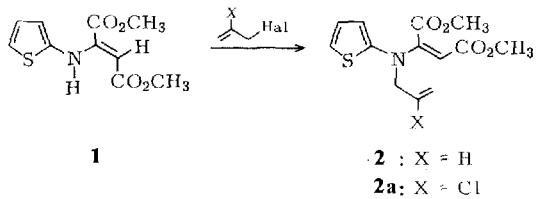
Das Addukt von *N*-Allyl-thiophenaminen an Acetylendicarbonester kann durch Hetero-Cope-Umlagerung in diverse tricyclische Thiophenderivate übergeführt werden.

Additions to the Triple Bond, XX¹⁾

Polycyclic Thiophene Derivatives via Hetero-Cope Rearrangement

The adduct of *N*-allyl-thiophenamines is transformed into various tricyclic thiophene derivatives via Hetero-Cope rearrangement.

Der Thiophenring als guter Donator-Aromat sollte besonders gut für Cyclisierungsreaktionen von Enaminvorstufen des Typs **2** zu Pyridonderivaten geeignet sein.



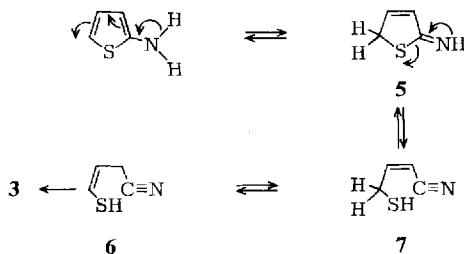
Die Schwierigkeit besteht jedoch darin, daß Aminothiophen eine recht instabile oxydationsempfindliche Verbindung ist. Es wurde daher nicht versucht, das Aminothiophen zu alkylieren; vielmehr wurde das nach *Steinkopf*²⁾ durch Reduktion von Nitrothiophen gewonnene Produkt sofort in Lösung durch Addition an Acetylen-dicarbonester abgefangen. 1 ist als vinyliges Urethan sehr viel stabiler und läßt

¹⁾ XIX. Mitteil.: *S. Blechert, R. Gericke und E. Winterfeldt*, Chem. Ber. **106**, 355 (1973), vorstehend.

²⁾ W. Steinkopf, Liebigs Ann. Chem. 403, 17 (1913).

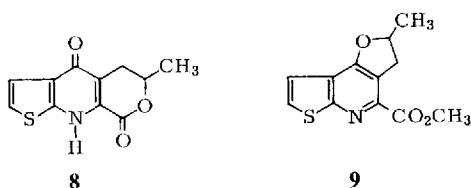
sich gut handhaben. Die *Z*-Konfiguration mit *trans*-ständigen Estergruppen ist aus den Spektraldaten ablesbar (Wasserstoffbrücke, olefinisches Proton τ 4.78). Schüttelt man das Aminothiophen aus der wäßrigen Phase in Benzol ein und setzt dann mit Acetylendicarbonester um, so wird neben **1** in schwankenden Ausbeuten ein Dimeres des Aminothiophens gewonnen, das im IR-Spektrum Absorption für eine gesättigte Nitrilgruppe zeigt. Die spektroskopischen und analytischen Daten legen die Struktur **3** nahe. Erwähnenswert ist vor allem, daß keine UV-Absorption beobachtet wird und daß das Massenspektrum neben dem Molekülion bei m/e 198 die Basisspitzen bei 158 und 117 zeigt, was einem sukzessiven Verlust zweier $\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$ -Fragmente entspricht.

Die Bildung von **3** wird über Ringöffnung der tautomeren Iminoform **5** zu **6** bzw. **7** verstanden, der dann eine Dimerisierung folgt.



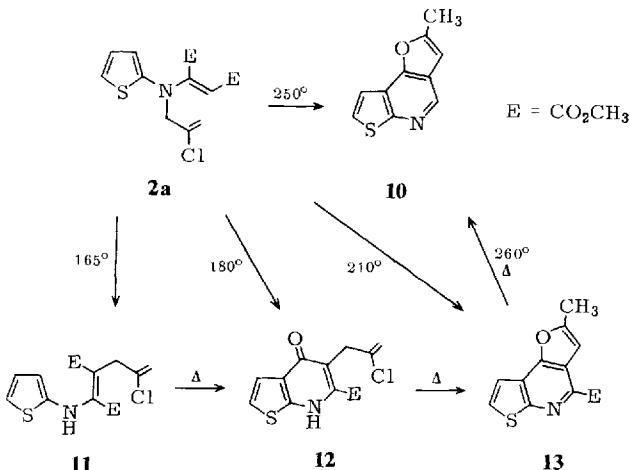
Es stellte sich nun das Problem, **1** nachträglich zu alkylieren, dabei war es notwendig, einen hohen Grad von *N*-Alkylierung zu erwirken und die bei Enaminen prinzipiell zu erwartende *C*-Alkylierung zurückzudrängen. Gemäß den von *le Noble*³⁾ zusammengestellten Erfordernissen wurde im polar-aprotischen Solvens gearbeitet, da hier die negative Ladung am Stickstoff am besten zugänglich sein sollte. In der Tat liefert Alkylierung in Hexametapol in Gegenwart von Natriumhydrid die Verbindung **2** bzw. **2a** als Hauptprodukt.

Durch Erhitzen wird aus **2** in der üblichen Weise das Pyridon **4** gewonnen, das aufgrund seines UV-Spektrums und der NMR-Daten leicht diagnostiziert werden kann. Mit Schwefelsäure bei 0° kann **4** nun, wie es auch in der Benzolreihe der Fall war¹⁾, in das tricyclische Lacton **8** übergeführt werden. In diesem Falle ist jedoch auch das entsprechende Dihydrofuran **9** in erheblicher Menge isolierbar.



³⁾ *W. J. le Noble*, *Synthesis* **1**, 1 (1970).

Besonders vielfältig ist das Verhalten der halogenhaltigen Verbindung **2a** unter den Bedingungen der thermischen Umlagerungs-Cyclisierungs-Sequenz. Bereits bei 165° laufen beide Reaktionen ab, jedoch wird bei dieser Temperatur noch ein Gemisch (etwa 1:1) des ringoffenen Produkts **11** und des Pyridons **12** isoliert.



Mit steigender Temperatur erscheint dann zunächst der tricyclische Monoester **13**, der oberhalb 250° zum Grundkörper **10** decarboxyliert. Diese Umwandlungen sind auch mit den isolierten und gereinigten Verbindungen, ausgehend von **11** über **12** und **13**, durch Erhitzen durchführbar.

Allgemein beginnt die Cyclisierung in dieser Reihe wie erwartet bei relativ niedrigen Temperaturen, jedoch stellt die Oxydationsempfindlichkeit ein spezielles Problem dar und verlangt Ausschluß von Sauerstoff.

Für finanzielle Förderung dieser Untersuchungen danken wir dem *Fonds der Chemischen Industrie* und dem *Land Niedersachsen* für Mittel aus dem niedersächsischen Zahlenlotto.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorbemerkungen siehe l. c.¹⁾.

*[Thienyl-(2-amino-fumarsäure-dimethylester] (**1**): 6.8 g des 2-Amino-thiophen-hydrochlorids²⁾ löste man in 40 ccm Wasser, unterschichtete mit Methylenchlorid und rührte unter Stickstoff einen Überschuß 2 n NaOH tropfenweise zu. Die Methylenchlorid-Phase wurde abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und sofort mit 1.7 g Acetylendicarbon-säure-dimethylester versetzt. Nach 12 Stdn. bei Raumtemp. dampfte man ein und filtrierte den Rückstand mit Äther über Kieselgel. Nach Kristallisation aus Petroläther erhielt man 1.2 g (33%) **1** vom Schmp. 33°.*

UV (CH₃OH): λ_{\max} 238, 308 nm ($\varepsilon = 5530, 10400$).

IR (CHCl₃): NH 3260, C=O 1745/cm.

NMR (CCl₄): NH τ 0.46 [1] breit, aromat. Protonen 3.12–3.55 [3] m, olefin. Protonen 4.78 [1] s, OCH₃ 6.35 [3] s, 6.43 [3] s.

MS (120°): M[⊕] m/e 241 (77%), 210 (40%), 182 (32%), 181 (100%), 150 (71%), 45 (24%).

C₁₀H₁₁NO₄S (241.3) Ber. C 49.79 H 4.57 N 5.81 Gef. C 49.99 H 4.50 N 5.84

Extrahierte man das 2-Amino-thiophen mit Benzol, so schieden sich beim Stehenlassen bei Raumtemp. in schwankenden Ausbeuten (~25%) farblose Kristalle ab, die sich als 2,5-Bis-[cyan-methyl]-1,4-dithian (3) erwiesen, Schmp. 174°.

IR (KBr): C≡N 2260, CH₂ 1430/cm.

NMR (CF₃CO₂D): τ 6.5–7.4 m.

MS (100°): M[⊕] m/e 198 (100%), 158 (98%), 117 (98%), 100 (54%), 99 (53%), 68 (75%), 46 (68%).

C₈H₁₀N₂S₂ (198.3) Ber. C 48.46 H 5.09 N 14.13 Gef. C 48.28 H 5.11 N 14.04

Die zurückbleibende Benzol-Lösung wurde wie oben angegeben mit Acetylendicarbon-säure-dimethylester umgesetzt und lieferte 1 in einer Ausb. von 94%.

[*Allyl-thienyl-(2)-amino]-maleinsäure-dimethylester* (2): 2.4 g des Enamins 1, gelöst in 5 ccm Hexametapol, wurden portionsweise mit 240 mg Natriumhydrid versetzt. Nach 2 Stdn. versetzte man mit 1.8 g Allylbromid und ließ 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Anschließend wurde in Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Durch Filtration an Kieselgel erhielt man 2 als dünnsschichtchromatographisch einheitliche, ölige Substanz in einer Ausb. von 35%.

UV (CH₃OH): λ_{max} 285 nm (ε = 18600).

IR (CCl₄): C=O 1750, 1710, C=C 1590/cm.

NMR (CCl₄): aromat. Protonen τ 2.9–3.3 [3] m, olefin. Protonen 4.0–4.4 [1] m, 4.69 bis 4.95 [2] m sowie 5.27 [1] s, CH₂ 5.99 [2] d, J = 6 Hz, OCH₃ 6.39 [3] s, 6.49 [3] s.

MS (60°): M[⊕] m/e 281 (93%), 250 (23%), 222 (98%), 181 (100%), 162 (89%), 45 (32%).

Da die Substanz als Öl anfiel, wurde erst das als Folgeprodukt auftretende Chinolon 4 analysiert. Alkylierte man auf die gleiche Weise mit 1,2-Dichlor-propen-(2), so erhielt man [*(2-Chlor-allyl)-thienyl-(2)-amino]-maleinsäure-dimethylester* (2a) zu 38%.

UV (CH₃OH): λ_{max} 283 nm (ε = 17300).

IR (CCl₄): C=O 1745, 1710, C=C 1595/cm.

NMR (CCl₄): aromat. Protonen τ 2.90 [1] m, 3.15 [2] m, olefin. Protonen 4.55 [2] m und 5.12 [1] s, —CH₂— 5.78 [2] m, OCH₃ 6.36 [3] s, 6.42 [3] s.

MS (60°): M[⊕] m/e 315 (10%), 279 (30%), 196 (24%), 150 (40%), 122 (57%), 39 (100%).

Auch hier wurden die Folgeprodukte für die Elementaranalyse herangezogen.

4-Oxo-5-allyl-4,7-dihydro-thieno[2.3-b]pyridin-carbonsäure-(6)-methylester (4): 2.8 g des Enamins 2 erhitzte man in 10 ccm absol. Benzol im Bombenrohr 12 Stdn. auf 210°. Die eingegangene Lösung filtrierte man an Kieselgel und erhielt nach dem Eindampfen aus Äther Kristalle vom Schmp. 130°, Ausb. 25%.

UV (CH₃OH): λ_{max} 320, 240 nm (ε = 4770, 18200).

IR (KBr): C=O 1715, Aromat 1545/cm.

NMR (CDCl₃): aromat. Protonen τ 2.9 [1] d, J = 6 Hz, 2.3 [1] d, J = 6 Hz, olefin. Protonen 4.0 [1] m, 5.0 [2] m, OCH₃ 6.20 [3] s, —CH₂— 6.10 [2] d, J = 6 Hz (nach H/D-Austausch).

MS (140°): M[⊕] m/e 249 (46%), 216 (42%), 202 (38%), 189 (100%), 160 (41%), 134 (36%).

C₁₂H₁₁NO₃S (249.3) Ber. C 57.89 H 4.43 N 5.62 Gef. C 57.93 H 4.52 N 5.66

Cyclisierung des Chinolons 4: 250 mg **4** wurden bei 0° in 5 ccm konz. Schwefelsäure 30 Min. bei 0° gerührt. Bei anschließendem Gießen auf Eiswasser fiel das Lacton **8** aus. Nach Abnutschen und Kristallisation aus Aceton/Äther 60% Ausb.; **8** schmilzt ab 280° unter Zers.

UV (CH₃OH): λ_{max} 249, 283, 342 nm ($\epsilon = 22450, 4490, 6450$).

IR (KBr): C=O 1730, Chinolon 1610, 1540/cm.

NMR (CF₃CO₂D): aromat. Protonen τ 2.1 [2] m, CH—O 4.7—5.0 [1] m, CH₂ 6.88 [1] dd, $J = 17, J = 12$ Hz, 6.42 [1] dd, $J = 17, J = 4$ Hz, CH₃ 8.28 [3] d, $J = 6$ Hz.

MS (200°): M[⊕] *m/e* 235 (5%), 176 (50%), 136 (34%), 52 (64%), 49 (100%).

C₁₁H₉NO₃S (235.3) Ber. C 56.22 H 3.83 N 5.96 Gef. C 56.29 H 3.87 N 5.97

Neutralisierte man die Wasserphasc, so erhielt man nach Extraktion mit Methylchlorid das Dihydrofuran **9** in einer Ausb. von 30%, aus Äther Schmp. 126°.

UV (CH₃OH): λ_{max} 338, 327, 284, 247 nm ($\epsilon = 6160, 6350, 8310, 23600$).

IR (KBr): C=O 1735, Aromat 1615, 1550/cm.

NMR (CDCl₃): aromat. Protonen τ 2.50 [1] d, $J = 6$ Hz, 2.71 [1] d, $J = 6$ Hz, CH—O 4.65—5.03 [1] m, CH₂ 6.21 [1] dd, $J = 17, J = 9$ Hz, 6.72 [1] dd, $J = 17, J = 7$ Hz, OCH₃ 6.03 [3] s, CH₃ 8.46 [3] d, $J = 6$ Hz.

MS (60°): M[⊕] *m/e* 249 (100%), 234 (45%), 202 (41%), 191 (62%), 190 (52%), 189 (75%).

C₁₂H₁₁NO₃S (249.3) Ber. C 57.89 H 4.43 N 5.62 Gef. C 57.93 H 4.52 N 5.66

Thermische Reaktionen des Enamins **2a**

2-[Thienyl-(2)-amino]-1-[2-chlor-allyl]-fumarsäure-dimethylester (**11**): 1.0 g des Enamins **2a** in 100 ccm absol. Äther erhitze man im Bombenrohr 24 Stdn. auf 165° und isolierte nach Filtration an Kieselgel in 20proz. Ausb. das Umlagerungsprodukt **11**; nicht völlig rein erhältlich, daher nur durch die folgenden Daten charakterisiert.

UV (CH₃OH): λ_{max} 300, 235 nm (qualitativ).

IR (CCl₄): C=O 1750, 1675, C=C 1600/cm.

NMR (CCl₄): NH τ ~2.81 [1] s, breit, aromat. Protonen 2.27—3.50 [3] m, olefin. Protonen 4.89 [2] s, CH₂ 6.78 [2] s, OCH₃ 6.45 [3] s, 6.29 [3] s.

MS (40°): M[⊕] *m/e* 315 (44%), 249 (67%), 221 (79%), 119 (94%), 117 (100%).

Weiteres Erhitzen auf 180° wie oben erzeugte das Chinolon **12**, das nach Kristallisation aus Äther bei 128—130° schmilzt, Ausb. 80%.

UV (CH₃OH): λ_{max} 322, 241 nm ($\epsilon = 4470, 17900$).

IR (KBr): C=O 1725, Chinolon 1580, 1515/cm.

NMR (CDCl₃): aromat. Protonen 2.84 [1] d, $J = 6$ Hz, 2.33 [1] d, $J = 6$ Hz, olefin. Protonen 5.05 [1] s breit, 4.88 [1] s breit, CH₂ 5.80 [2] s breit, OCH₃ 6.11 [3] s.

MS (180°): M[⊕] *m/e* 283 (3%), 248 (53%), 216 (51%), 188 (100%), 160 (46%).

Weiteres Umkristallisieren aus Aceton bzw. Methanol überführte **12** bereits in das Furan-derivat **13**, das auch als stabiles Endprodukt beim Erhitzen von **11** wie **2a** auf 210° (wie oben angegeben) gebildet wurde. Ausb. 83% 2-Methyl-furo[3.2-c]thieno[3',2'-e]pyridin-carbonsäure-(4)-methylester (**13**), Schmp. 159°.

UV (CH₃OH): λ_{max} 250, 302, 338 nm ($\epsilon = 27950, 12100, 6020$).

IR (KBr): C=O 1735, Aromat 1615, 1550/cm.

NMR (CDCl₃): aromat. Protonen τ 2.30 [1] d, $J = 6$ Hz, 2.50 [1] d, $J = 6$ Hz, 2.91 [1] q, $J = 1$ Hz, CH₃ 7.48 [3] d, $J = 1$ Hz, OCH₃ 5.94 [3] s.

MS (90°): M[⊕] *m/e* 247 (10%), 188 (100%), 187 (68%), 160 (31%), 116 (35%), 59 (45%).

C₁₂H₉NO₃S (247.3) Ber. C 58.28 H 3.67 N 5.67 Gef. C 58.28 H 3.59 N 5.76

Weiteres Erhitzen auf 260° im Bombenrohr (24 Stdn.) überführte **13** sowie **2a**, **11** und **12** in *2-Methyl-furo[3.2-c]thieno[3'.2'-e]pyridin* (**10**). Ausb. 68%. Schmp. 103°.

UV (CH₃OH): λ_{max} 242, 305 nm ($\epsilon = 30100, 3090$).

IR (KBr): Aromat 1600/cm.

NMR (CDCl₃): aromat. Protonen $\tau = 1.30$ [1] s, 2.54 [2] s, 3.55 [1] s, CH₃ 7.54 [3] s.

MS (60°): M[⊕] *m/e* 189 (68%), 160 (30%), 136 (47%), 63 (74%), 39 (100%).

C₁₀H₇NOS (189.2) Ber. C 63.48 H 3.73 N 7.41 Gef. C 63.39 H 3.81 N 7.47

[248/72]