

MANUEL LORA-TAMAYO, RAMON MADROÑERO und MARIA GRACIA PEREZ

Die Anwendung der Nitriliumsalze
bei der Synthese heterocyclischer Verbindungen, IV¹⁾

Derivate des 6.7-Dihydro-thieno[3.2-c]pyridins

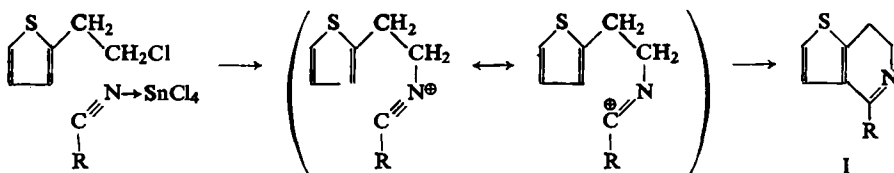
Aus dem Instituto de Química „Alonso Barba“ (C. S. I. C.), Madrid (Spanien)

(Eingegangen am 20. März 1962)

Die bei der Reaktion von 2-[β -Chlor-äthyl]-thiophen mit verschiedenen Nitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplexen entstehenden Nitriliumsalze gehen unter den Bedingungen ihrer Bildung eine spontane Cyclisierung ein. Sie führt — allerdings in geringer Ausbeute — zu Dihydro-thieno[3.2-c]pyridin-Derivaten.

Die aus der Reaktion von β -Chlor-äthyl-benzol-Derivaten mit Nitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplexen hervorgehenden Nitriliumsalze werden spontan zu 3.4-Dihydroisochinolin²⁾ cyclisiert. Die Reaktion wurde auch zur Darstellung von Papaverin und verwandten Produkten genutzt³⁾. Um den Geltungsbereich dieser Synthese abzugrenzen, schien es interessant, die Reaktion statt mit Benzolderivaten mit halogenalkylsubstituierten Heterocyclen zu versuchen⁴⁾.

2-[β -Chlor-äthyl]-thiophen ist durch Reaktion von α -Thienylmagnesiumbromid mit β -Chlor-äthyl-*p*-toluolsulfonat leicht zugänglich⁵⁾. Die analoge Kondensation mit



¹⁾ III. Mitteil.: M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und G. GARCIA MUÑOZ, Chem. Ber. 94, 208 [1961].

²⁾ M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und G. GARCIA MUÑOZ, Chem. and Ind. 1959, 657; M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und G. GARCIA MUÑOZ, Chem. Ber. 93, 289 [1960].

³⁾ M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO, G. GARCIA MUÑOZ, J. MARTINEZ MARZAL und M. STUD, Chem. Ber. 94, 199 [1961]; G. GARCIA MUÑOZ, M. LORA-TAMAYO, R. MADROÑERO und J. MARTINEZ MARZAL, An. Real Soc. españ. Física Quím., Ser. B 57, 277 [1961].

⁴⁾ Das ebenfalls untersuchte 2-[β -Chlor-äthyl]-furan ist im sauren Medium zu empfindlich. Die mit verschiedenen Nitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplexen durchgeführten Reaktionen hatten in allen Fällen eine heftige Zersetzung der Halogenkomponente zur Folge.

Ein entsprechend ungünstiges Verhalten zeigte das 2-[β -Chlor-isopropyl]-pyridin, das bei den angewandten Bedingungen unter Verlust von Chlorwasserstoff in das entsprechende Propenylderivat überging (Pikrat-Schmp. 164° [aus Äthanol]. C₉H₉N·C₆H₃N₃O₇ [348.3], ber. C 48.28 H 3.47 N 16.08; gef. C 48.28 H 3.39 N 16.08).

Dagegen scheint sich 3-[β -Chlor-äthyl]-indol günstig zu verhalten und zu Carbolinderivaten zu führen. Die bei der Verwendung von Halogenkomponenten dieser Art erhaltenen Resultate sollen Objekt einer späteren Mitteilung sein.

⁵⁾ C. TENNISWOOD, J. chem. Soc. [London] 1931, 2549.

6.7-Dihydro-thieno[3.2-c]pyridin-Derivate

Nitril	Reakt.-Produkt: I, R =	Ausb. % d. Th.	Eigenschaften	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N
Acetonitril	Methyl (Pikrat)	17	Schmp. 148° (aus Äthanol/Eisessig)	$C_8H_9NS \cdot C_6H_5N_3O_7$ (380.3)	Ber. 44.21 3.18 14.73 Gef. 44.49 3.50 14.54
Propionitril	Äthyl (Pikrat)	12	Schmp. 194° (aus Äthanol/Eisessig)	$C_9H_{11}NS \cdot C_6H_5N_3O_7$ (394.4)	Ber. 45.68 3.57 14.20 Gef. 45.96 3.57 14.38
n-Butyronitril	n-Propyl (Pikrat)	16	Schmp. 163° (aus Äthanol)	$C_{10}H_{13}NS \cdot C_6H_5N_3O_7$ (408.4)	Ber. 47.06 3.95 13.72 Gef. 46.81 3.65 13.60
Isobutyronitril	Isopropyl (Pikrat)	16	Schmp. 178° (aus Äthanol)	$C_{10}H_{13}NS \cdot C_6H_5N_3O_7$ (408.4)	Ber. 47.06 3.95 13.72 Gef. 47.10 4.13 13.49
β -Methoxy-propionitril	β -Methoxy-äthyl (Pikrat)	17	Schmp. 95° (aus Eisessig)	$C_{10}H_{13}NOS \cdot C_6H_5N_3O_7$ (424.4)	Ber. 45.28 3.80 13.20 Gef. 45.00 3.85 13.12
Benzonitril	Phenyl (Pikrat)	13	Schmp. 146° (aus Äthanol/Eisessig)	$C_{13}H_{11}NS \cdot C_6H_5N_3O_7$ (442.4)	Ber. 51.58 3.19 12.66 Gef. 51.55 3.08 12.30
p-Tolunitril	p-Tolyl (Pikrat)	9	Schmp. 162° (aus Äthanol/Wasser)	$C_{14}H_{13}NS \cdot C_6H_5N_3O_7$ (456.4)	Ber. 52.63 3.53 12.28 Gef. 52.55 3.78 12.11
p-Methoxy-benzonitril	p-Methoxy-phenyl (Oxalat)	8	Schmp. 163 — 164° (aus Äthanol)	$C_{14}H_{13}NOS \cdot C_2H_2O_4$ (333.3)	Ber. 57.67 4.53 4.20 Gef. 57.88 4.54 4.24
Phenylacetnitril	Benzyl (Pikrat)	15	Schmp. 146° (aus Äthanol)	$C_{14}H_{13}NS \cdot C_6H_5N_3O_7$ (456.4)	Ber. 52.63 3.53 12.28 Gef. 52.65 3.88 12.30

verschiedenen Nitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplexen verläuft unter Bildung der erwarteten Thieno[3.2-c]pyridin-Derivate (I), allerdings mit niedrigen Ausbeuten (s. Tabelle). Versuche, die Ausbeuten durch Verwendung von Nitril-Zinn(IV)-chlorid-Komplexen zu erhöhen, die zuvor durch Vak.-Sublimation gereinigt waren, führten nicht zu besseren Resultaten, ebensowenig Änderungen von Temperatur und Reaktionszeit.

Wie bei der Synthese von 3.4-Dihydro-isochinolin-Derivaten geben aliphatische Nitrile höhere Ausbeuten als aromatische. Enthalten letztere elektronenliefernde Substituenten, so sinken die Ausbeuten noch weiter, was unseren früheren Beobachtungen entspricht^{2,3}). Die Analyse der Pikrate bestätigte die Bruttoformel; die Annahme der Formel I beruht auf einem Analogieschluß.

Bei dieser Gelegenheit möchten wir dem PATRONATO „JUAN DE LA CIERVA“ FÜR DIE TECHNISCHE FORSCHUNG unseren aufrichtigen Dank für das einem unserer Mitarbeiter (M. G. P.) gewährte Stipendium aussprechen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmp. sind nicht korrigiert. Alle angewandten Nitrile sind Handelspräparate oder wurden nach bekannten Methoden hergestellt. Den Herren Dr. J. CALDERON und J. PRIETO danken wir für die Ausführung der Mikroanalysen.

2-[β -Chlor-äthyl]-thiophen wurde durch Umsetzung von α -Thienylmagnesiumbromid mit β -Chlor-äthyl-*p*-toluolsulfonat⁵) nach den Angaben von F. F. BLICKE und F. LEONARD⁶) mit 60% Ausb. erhalten. Sdp.₁₅ 84–86°.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 6.7-Dihydro-thieno[3.2-c]pyridinen: In einem Kolben mit Rückflußkühler, der gegen Feuchtigkeit mit einem Calciumchloridrohr geschützt ist, gab man äquimolare Mengen (25 mMol) Nitril und Zinn(IV)-chlorid und setzte nach deren heftiger exothermer Reaktion eine äquimolare Menge 2-[β -Chlor-äthyl]-thiophen, gelöst in *o*-Dichlorbenzol, Nitrobenzol oder Nitromethan, zu. Die Mischung wurde 2 Stdn. auf 80 bis 130° erhitzt und nach dem Abkühlen mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt. Man extrahierte mit Äther das Lösungsmittel und den Überschuß an Reagenzien. Die wäßr. Phase wurde mit Natronlauge alkalisiert, die abgeschiedene Base mit Äther extrahiert und die Ätherlösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Vertreiben des Äthers erhielt man die Base, die als Pikrat charakterisiert wurde (vgl. Tabelle).

⁶) F. F. BLICKE und F. LEONARD, J. Amer. chem. Soc. 68, 1935 [1946].