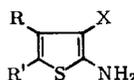


Die Reaktion läßt sich als Sonderfall der *Asinger-Reaktion*^{3,4)} auffassen: Sie ist im Prinzip auch eine Stabilisierung von thiolierten Carbonyl- bzw. carbonylanalogen Verbindungen durch sekundäre Cycloaddition.

Aliphatische Ketone reagieren am besten in Äthanol oder überschüssigem Keton als Lösungsmittel. (In Dimethylformamid verläuft die Reaktion zwar sehr rasch, die Ausbeuten sind jedoch — zum Teil infolge Nebenreaktionen — nicht wesentlich höher.) Die besten Ausbeuten werden mit Cyclohexanon erreicht, während araliphatische Ketone unter diesen Bedingungen überhaupt nicht reagieren. Die Umsetzung von Aceton (keine Methylengruppe!) verläuft auch nicht nach der oben angegebenen Gleichung.

Dargestellte 2-Amino-thiophene⁵⁾

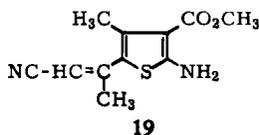
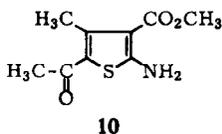
Verbindung	R	R'	X	Schmp.	% Ausb.	
					Variante a	Variante b
1	CH ₃	CH ₃	CN	141–142°	42	41
2	CH ₃	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	91–92°	39	49
3	C ₂ H ₅	CH ₃	CO ₂ CH ₃	Sdp. ₁₁ 153–155°	40	50
4		–[CH ₂] ₄ –	CN	147–148°	86	90
5		–[CH ₂] ₄ –	CO ₂ C ₂ H ₅	115°	82	91
6		–[CH ₂] ₄ –	COC ₆ H ₅	155°	40	80
7		–[CH ₂] ₄ –	CONH ₂	189–190°	61	71
8		–[CH ₂] ₃ –	CO ₂ C ₂ H ₅	91°	45	52
9	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	108–109°	32	—
10	CH ₃	COCH ₃	CO ₂ CH ₃	161°	31	—
11	H	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	46°	42	—
12	H	C ₂ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	73°	75	—
13	H	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	123–124°	75	—
14	H	C ₆ H ₅	CONH ₂	218–220°	45	—
15	C ₆ H ₅	H	CO ₂ C ₂ H ₅	98°	—	62
16	C ₆ H ₅	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	93°	—	50
17	CH ₃	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	95°	—	38
18	CH ₃	C ₆ H ₅	CONH ₂	184–185°	—	58

Aus β -Dicarbonylverbindungen, Schwefel und Cyanessigester erhält man unter ähnlichen Bedingungen ebenfalls die entsprechenden Thiophene (9, 10, Tab.), wenn auch mit geringeren Ausbeuten. Die Aminothiophenbildung verläuft hier am günstigsten bei 50–60° mit Diäthyl- oder Triäthylamin als Hilfsbase. Setzt man Acetylaceton mit Cyanessigester und Schwefel bei Raumtemperatur um, so entsteht neben 10 noch

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

⁴⁾ F. Asinger, W. Schäfer, K. Halcour, A. Saus und H. Triem, *Angew. Chem.* **75**, 1050 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* **3**, 19 (1964).

⁵⁾ Die Verbindungen 1–6 wurden bereits in l. c. ¹⁾ beschrieben und sind deshalb im Versuchsteil nicht mehr im einzelnen aufgeführt.



die Verbindung **19**, in Gegenwart von Diäthylamin entsteht ausschließlich letztere. In der Wärme entsteht **19** nur, wenn man mit einem Überschuß an Ester arbeitet und mit Diäthylamin katalysiert. Die Bildung von **19** beruht auf einer zusätzlichen *Knoevenagel*-Kondensation mit nachfolgender Esterspaltung. Die Einbeziehung beider Carbonylgruppen des Acetylacetons in die Reaktion findet offensichtlich vor der Thiolierung statt, denn **10** läßt sich unter gleichen Bedingungen nicht mit Cyanessigeste in **19** überführen.

Aldehyde, die in α -Stellung eine freie Methylengruppe besitzen, lassen sich ebenfalls — mit Ausnahme von Acetaldehyd — in Thiophene überführen, wenn man in Dimethylformamid arbeitet und mit tertiärem Amin katalysiert. (Die Aldehydkonzentration muß während der Reaktion möglichst niedrig gehalten werden.) Man erhält dann in 4-Stellung unsubstituierte Thiophenderivate (**11**–**14**, Tab.).

Mit Malodinitril treten hier die basenkatalysierten Konkurrenzreaktionen zwischen Aldehyd und Nitril⁶⁾ in den Vordergrund, und die Thiolierung spielt nur noch eine untergeordnete Rolle.

Die beschriebenen Aminothiophene erhält man auch, wenn man zunächst aus Carbonylverbindungen und Nitrilen nach *Knoevenagel-Cope*^{7, 8)} die carbonylanalogen Alkylidenverbindungen A (2,3,4-trisubstituierte Crotonsäurenitrile) herstellt und diese in Gegenwart von sekundären Aminen mit Schwefel behandelt (Gl. (2) = Variante b, s. Tab.). Auf diese Weise lassen sich auch die Carbonylverbindungen mit weniger reaktiven Carbonylgruppen, wie Alkylarylketone, in Aminothiophene überführen.

Bei einigen Alkylidenmalonitrilen vom Typ A (X = CN) macht sich als Nebenreaktion die basenkatalysierte Di- und Polymerisation⁹⁾ bemerkbar, bei Aralkylidenmalonitrilen wird die Thiophenbildung fast gänzlich unterdrückt.

In der Tab. sind die beiden Varianten der Thiophensynthese gegenübergestellt.

Schließlich führt noch eine weitere Variante der Reaktion zur Thiophenbildung: Anstelle der freien Carbonylverbindungen können deren Enamine (auf Basis Morpholin oder Piperidin) in die Reaktion nach Gl. (1) eingesetzt werden. Diese Umsetzung entspricht der in Gl. (2) formulierten Variante — mit dem Austausch der freien Carbonylverbindung gegen ihr Enamin wird der Kondensationsschritt erleichtert¹⁰⁾ — und bietet dieser gegenüber keine weiteren Vorteile.

Aus den vorliegenden präparativen Befunden ist nicht eindeutig zu entscheiden, ob bei der gemeinsamen Einwirkung von Carbonylverbindungen und Schwefel auf Nitrile die Thiolierung an der Carbonylverbindung stattfindet (**B**) oder ob die zunächst

⁶⁾ O. Diels, H. Gärtner und R. Knaack, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 3439 (1922).

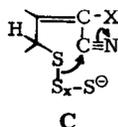
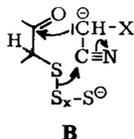
⁷⁾ A. C. Cope, J. Amer. chem. Soc. **59**, 2327 (1937); A. C. Cope und K. E. Hoyle, ebenda **63**, 733 (1941).

⁸⁾ A. C. Cope, C. H. Hofmann, C. Wyckoff und E. Hardenbergh, J. Amer. chem. Soc. **63**, 3452 (1941); vgl. „Organikum“, Organisch-chemisches Grundpraktikum, S. 422, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1964.

⁹⁾ M. Coenen, Dtsch. Bundes-Pat. 942810 (1956), C. 1958, 855; M. R. S. Weir und J. B. Hyne, Canad. J. Chem. **42**, 1440 (1964).

¹⁰⁾ Vgl. dazu G. Charles, Bull. Soc. chim. France **1963**, 1559, 1576.

gebildete Alkylidenverbindung vom „gelösten“ Schwefel angegriffen wird (C), wobei anzunehmen ist, daß der Schwefel durch die im Gemisch vorhandenen Basen¹¹⁾ auf das Substrat übertragen wird.



Es spricht aber einiges dafür, daß im Rahmen einer Reihe von Gleichgewichtsreaktionen das zunächst entstehende vinyloge CH-acide Nitril vom Typ A thioliert wird und sich an diese reversible Reaktion die irreversible Stabilisierung durch Cycloaddition anschließt. So ist z. B. auch die Thiophenausbeute bei der Umsetzung von Nitrilen mit Cyclohexanon und Schwefel nach Gl. (1) größer als bei der Reaktion mit 2-Mercapto-cyclohexanon nach Gl. (3)¹¹⁾ unter gleichen Bedingungen.

Daß bei der Umsetzung der Alkylidenverbindung A nicht diese selbst, sondern das möglicherweise zunächst aus A und sekundärem Amin gebildete Enamin thioliert wird, ist unwahrscheinlich, da die Thiophenbildung nach Gl. (2) auch in Gegenwart von reinem Triäthylamin — wenn auch bedeutend langsamer — abläuft.

Wie nach den von *Asinger* und Mitarbb.⁴⁾ gefundenen Gesetzmäßigkeiten der α -Thiolierung zu erwarten, reagiert auch bei der Thiophenbildung die Methylen- vor der Methylgruppe, ganz gleich, ob man von der freien Carbonylverbindung oder deren Kondensationsprodukt A ausgeht. Werden nur Methylgruppen angeboten, wie z. B. in Acetaldehyd oder Aceton bzw. deren Alkylidenverbindungen A, so erhält man nicht das gewünschte Thiophen, sondern es treten andere Stabilisierungsreaktionen in den Vordergrund. (Über die Reaktion von Aceton mit methylenaktiven Nitrilen und Schwefel wird an anderer Stelle berichtet.) Acetophenon in Form seiner Alkylidenverbindung A reagiert jedoch glatt zum Thiophen, offensichtlich spielt hier die größere CH-Acidität der Methylgruppe eine Rolle.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind korrigiert. IR-Aufnahmen fest in KBr, UV-Spektren in Methanol. Mol.-Gew.-Bestimmung durch isotherme Destillation in Aceton.

Darstellung der Thiophene (Allgemeine Arbeitsvorschriften)

a) *Aus Ketonen (Variante a)*: Ein Gemisch von 0.1 Mol *Keton*, 0.1 Mol *Nitril*, 0.1–0.11 g-Atom gepulvertem *Schwefel* und 20–30 ccm *Äthanol* wird unter Rühren mit etwa 10 ccm *Diäthylamin* oder *Morpholin* versetzt. Unter Erwärmung löst sich dabei der Schwefel allmählich auf; die Temperatur soll 60° nicht übersteigen. Verläuft die Reaktion sehr langsam, erwärmt man auf dem Wasserbad auf 30–40°. Nach 1–3 Stdn. ist die Reaktion beendet. Tritt bereits beim Abkühlen Kristallisation ein, so läßt man noch einige Stdn. im Kühlschrank stehen. Sonst wird das Gemisch in das 2–3fache Vol. Wasser eingerührt. Nach beendeter Kristallisation saugt man ab und kristallisiert aus wenig *Äthanol* um.

Bei flüssig. anfallenden Endprodukten wird nach Verdünnen mit Wasser nochmals ausgeäthert und destilliert.

¹¹⁾ Vgl. *W. A. Pryor*, *Mechanisms of Sulfur Reactions*, S. 11, 153, McGraw-Hill Book Comp., New York 1962.

Die Misch-Schmp. mit den entsprechenden, nach Gl. (3)¹⁾ hergestellten Produkten (s. I. c.⁵⁾) zeigen keine Depression.

b) *Aus substituierten Crotonsäurenitrilen (Variante b)*: 0.1 Mol *Nitril* (Alkyliidenverbindung A) in 20—40 ccm Äthanol wird mit 0.1 g-Atom *Schwefel* in Gegenwart von 5—10 ccm *Diäthylamin* oder *Morpholin*, wie unter a) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet.

Bei Einsatz von Aralkyliidenverbindungen muß 1¹/₂ Stdn. auf 50° erwärmt werden.

c) *Aus Aldehyden (Variante a)*: Ein Gemisch von 0.2 Mol *Nitril*, 0.2 g-Atom gepulvertem *Schwefel* und 25—40 ccm Dimethylformamid versetzt man unter Rühren mit 15 ccm *Triäthylamin* und tropft anschließend 0.2 Mol *Aldehyd* so zu, daß die Temperatur nicht über 50° ansteigt. Nach einer Stde. Rühren bei Raumtemperatur rührt man das Gemisch in Wasser und saugt nach beendeter Kristallisation ab. Bei flüssigen bzw. öligen Endprodukten trennt man ab, wäscht mit wenig Wasser und destilliert.

d) *Aus β-Dicarbonylverbindungen (Variante a)*: Ein erwärmtes Gemisch von 0.2 g-Atom *Schwefel*, 0.2 Mol *Dicarbonylverbindung*, 0.2 Mol *Cyanessigester* und 50 ccm Äthanol versetzt man mit 15 ccm *Diäthylamin* und rührt 5 Stdn., wobei man die Temperatur auf 50—60° hält. Man läßt 1—2 Tage zur Kristallisation stehen, stellt dann noch einige Stdn. in den Kühlschrank und saugt die abgeschiedenen Kristalle ab.

e) *Aus Enaminen*: 0.1 Mol *Enamin* in 40—50 ccm Äthanol versetzt man mit 0.1 Mol *Nitril* und 0.1 Mol *Schwefel*, fügt 1 ccm *Diäthylamin* zu und rührt bis zur Beendigung der Reaktion (etwa 2—4 Stdn.). Falls die Temperatur nicht von selbst auf 40—50° ansteigt, erwärmt man 4 Stdn. auf dem Wasserbad auf 50°. Aufarbeitung, wie unter a) beschrieben.

2-Amino-4.5-tetramethylen-thiophen-carbonsäure-(3)-amid (7): Nach Vorschrift a) Ausb. 61%, nach b) aus *Cyclohexylidencyanacetamid* (hergestellt nach I. c.⁸⁾, Schmp. 110°, aus Wasser)¹²⁾ Ausb. 71%, Schmp. 189—190° (aus Äthanol).

$C_9H_{12}N_2OS$ (196.3) Ber. N 14.28 S 16.31 Gef. N 14.13 S 16.54

UV: λ_{max} 229 nm (log ϵ 4.36), 309 (3.75).

IR: ν_{NH} 3490, 3400, 3300, 3170; ν_{CO} 1660/cm.

2-Amino-4.5-trimethylen-thiophen-carbonsäure-(3)-äthylester (8): Nach Vorschrift a) Ausb. 45%, nach b) aus *Cyclopentylidencyanessigester*⁷⁾ 52%. Schmp. 91° (aus Äthanol).

$C_{10}H_{13}NO_2S$ (211.2) Ber. N 6.64 S 15.15 Gef. N 6.65 S 15.32

2-Amino-4-methyl-thiophen-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester (9): Nach d) aus *Acetessigester*, Ausb. 32%, Schmp. 108—109° (aus Nitromethan).

$C_{11}H_{15}NO_4S$ (257.3) Ber. S 12.46 Gef. S 12.54 Mol.-Gew. 253

UV: λ_{max} 223 nm (log ϵ 4.15), 234 (4.21), 317 (4.20).

IR: ν_{NH} 3330, 3485/cm (Tetrachlormethan).

Acetylderivat: Durch Erhitzen von **9** in *Acetanhydrid*, Schmp. 132° (aus Eisessig).

2-Amino-4-methyl-5-acetyl-thiophen-carbonsäure-(3)-methylester (10)

Nach d) aus *Acetylaceton* in Gegenwart von *Triäthylamin* und in Methanol als Lösungsmittel: Ausb. 31%, Schmp. 161° (aus Methanol).

$C_9H_{11}NO_3S$ (213.2) Ber. N 6.57 S 15.03

Gef. N 6.80 S 14.98 Mol.-Gew. 199

UV: λ_{max} 224 nm (log ϵ 4.18), 249 (3.82), 347 (4.19).

IR: ν_{NH} 3310, 3420; ν_{CO} 1680/cm.

¹²⁾ Vgl. R. W. Hein, M. J. Astle und J. R. Shelton, J. org. Chemistry **26**, 4874 (1961).

Acetylderivat: Durch Erhitzen von **10** in *Acetanhydrid*, Schmp. 149–150° (aus Äthanol), Misch-Schmp. mit dem auf anderem Wege¹⁾ hergestellten Produkt ohne Depression.

2-Amino-5-methyl-thiophen-carbonsäure-(3)-äthylester (11): Nach Vorschrift c) Ausb. 42%, Sdp.₁₉ 159–161°, Schmp. 46°.

$C_8H_{11}NO_2S$ (185.2) Ber. S 17.32 Gef. S 17.54 Mol.-Gew. 195

IR: ν_{NH} 3320, 3420; ν_{CO} 1670/cm.

2-Amino-5-äthyl-thiophen-carbonsäure-(3)-äthylester (12): Nach c) Ausb. 75%, Schmp. 73° (aus Petroläther).

$C_9H_{13}NO_2S$ (199.3) Ber. N 7.02 S 16.09

Gef. N 7.47 S 16.20 Mol.-Gew. 195

UV: λ_{max} 232 nm (log ϵ 4.51), 260 (3.63), 304 (3.76).

IR: ν_{NH} 3310, 3410; ν_{CO} 1670/cm.

2-Amino-5-phenyl-thiophen-carbonsäure-(3)-äthylester (13): Nach Vorschrift c) Ausb. 75%, Schmp. 123–124° (aus Äthanol).

$C_{13}H_{13}NO_2S$ (247.2) Ber. S 12.95 Gef. S 12.68

IR: ν_{NH} 3320, 3450, ν_{CO} 1670/cm.

2-Amino-5-phenyl-thiophen-carbonsäure-(3)-amid (14): Nach Vorschrift c) Ausb. 45%, Schmp. 218–220° (aus Propanol).

$C_{11}H_{10}N_2OS$ (218.2) Ber. N 12.84 Gef. N 12.72

2-Amino-4-phenyl-thiophen-carbonsäure-(3)-äthylester (15): Nach Vorschrift b) aus β -*Methyl- α -cyan-zimtsäure-äthylester*⁸⁾, Ausb. 62%, bzw. nach e) aus *1-Morpholino-1-phenyl-äthen*¹³⁾, Ausb. 56%. Schmp. 98° (aus Äthanol).

$C_{13}H_{13}NO_2S$ (247.) Ber. N 5.65 S 12.92 Gef. N 5.64 S 13.00

IR: ν_{NH} 3330, 3480; ν_{CO} 1660/cm (Tetrachlormethan).

2-Amino-4-phenyl-5-methyl-thiophen-carbonsäure-(3)-äthylester (16): Nach Vorschrift b) aus β -*Äthyl- α -cyan-zimtsäure-äthylester*⁸⁾, Ausb. 50%, Schmp. 93° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{15}NO_2S$ (261.3) Ber. N 5.36 S 12.27 Gef. N 5.45 S 12.24

2-Amino-4-methyl-5-phenyl-thiophen-carbonsäure-(3)-äthylester (17): Nach Vorschrift b) aus β -*Benzyl- α -cyan-crotonsäure-äthylester*⁸⁾, Ausb. 38%, Schmp. 95° (aus Nitromethan).

$C_{14}H_{15}NO_2S$ (261.3) Ber. N 5.36 Gef. N 5.38

IR: ν_{NH} 3485, 3362; ν_{CO} 1675/cm.

2-Amino-4-methyl-5-phenyl-thiophen-carbonsäure-(3)-amid (18): Nach Vorschrift b) aus β -*Benzyl- α -cyan-crotonsäureamid*¹⁴⁾, Ausb. 58%, Schmp. 184–185° (aus Propanol).

$C_{12}H_{12}N_2OS$ (232.2) Ber. N 12.06 S 13.78 Gef. N 11.73 S 13.73

β -[*2-Amino-4-methyl-3-methoxycarbonyl-thienyl-(5)*]-*crotonsäurenitril (19)*: Ein Gemisch von 20 g (0.2 Mol) *Acetylaceton*, 6.4 (0.2 g-Atom) *Schwefel*, 30 g (0.3 Mol) *Cyanessigsäure-methylester* und 50 ccm Äthanol versetzt man unter Rühren mit 20 ccm *Diäthylamin*, rührt bis zur vollständigen Auflösung des Schwefels und läßt dann 1–2 Tage bei Raumtemperatur stehen. Die abgeschiedenen Kristalle werden nach vorheriger mehrstdg. Kühlung des Gemisches

¹³⁾ S. Hünig, H. Hübner und E. Benzing, Chem. Ber. **95**, 931 (1962).

¹⁴⁾ E. Campaigne, D. R. Maulding und W. L. Roelofs, J. org. Chemistry **29**, 1543 (1964).

abgesaugt und aus Nitromethan umkristallisiert. Schmp. 172°; Ausb. 12.5 g (36%, bez. auf das Nitril).

$C_{11}H_{12}N_2O_2S$ (236.2) Ber. C 55.93 H 5.12 N 11.86 S 13.54
Gef. C 55.99 H 5.18 N 12.06 S 13.20
Mol.-Gew. 224

UV: λ_{\max} 226 nm (log ϵ 4.31), 317 (3.90) sh, 360 (4.11).

IR: ν_{NH} 3340, 3450; ν_{CN} 2200; ν_{CO} 1685/cm.

2-Amino-4.5-diphenyl-thiophen-carbonsäure-(3)-äthylester: Nach Vorschrift e) aus *1.2-Diphenyl-morpholinoäthen*¹⁵⁾ und *Cyanessigsäure-äthylester*, Ausb. 40%, Schmp. 154° (aus Nitromethan).

$C_{19}H_{17}NO_2S$ (323.3) Ber. N 4.33 S 9.91 Gef. N 4.73 S 9.89

IR: ν_{NH} 3320, 3425; ν_{CO} 1650/cm.

¹⁵⁾ Y. Takeuchi und Y. Nomura, Sci. Pap. Coll. gen. Educat., Univ. Tokyo **11**, 193 (1961), C. **1963**, 11234.