

Karl Gewald und Elfriede Schinke

Heterocyclen aus CH-aciden Nitrilen, X¹⁾

Notiz zur Reaktion von Aceton mit Cyanessigester und Schwefel

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Dresden

(Eingegangen am 16. Februar 1966)

In einer früheren Mitteilung²⁾ hatten wir berichtet, daß vinyloge methylenaktive Nitrile (Typ 1) mit Schwefel zu 2-Amino-thiophenen reagieren; meist kann man dabei auf die Isolierung der Alkyldenverbindung verzichten und direkt von Carbonylverbindung, Nitril und Schwefel ausgehen. Aceton ließ sich nicht in das entsprechende Thiophen (8a) überführen. (Im Falle der *Asinger*-Reaktion ist bereits bekannt, daß die Reaktivität bei der sog. α -Thiofrierung in der Reihenfolge $\text{CH}_2 \gg \text{CH} > \text{CH}_3$ abnimmt³⁻⁵⁾; über das Verhalten von Aceton vgl. auch l. c.⁶⁾

Anstelle von 8a erhielten wir aber bei der Umsetzung von Aceton mit Cyanessigester und Schwefel in Gegenwart von Di- oder Triäthylamin bei Raum- bzw. wenig erhöhter Temperatur und in Aceton oder Äthanol als Lösungsmittel das gelbe Bis-[2-amino-4-methyl-3-äthoxycarbonyl-thienyl-(5)]-disulfid (4). Die Ausbeuten betragen bis zu 75%, bez. auf den eingesetzten Schwefel; 8a — erhältlich aus Mercaptoaceton und Cyanessigester⁷⁾ — entsteht dabei nur in Spuren. (Aminothiophene vom Typ 8 mit freier 5-Stellung geben analog den Pyrrolen eine positive Ehrlichsche Reaktion.)

Ein Vergleich von IR- und UV-Spektren der erhaltenen Verbindung mit denen von 8a deutete bereits darauf hin, daß auch mit Aceton ein 2-Amino-thiophen-System entstanden war. Das Produkt erwies sich aber nicht, wie zunächst vermutet, als identisch mit dem Disulfid 7, das nach l. c.⁷⁾ aus 1,3-Dimercapto-aceton und Cyanessigester hergestellt wurde. Die Struktur 4 konnte schließlich durch eine unabhängige Synthese bewiesen werden: Das aus 4 und Acetanhydrid erhältliche Acetylderivat 5 entsteht auch bei der Einwirkung von S_2Cl_2 ⁸⁾ auf das 2-Acetamino-thiophen-Derivat 6⁷⁾ in Aceton bei Raumtemperatur.

Die Vermutung²⁾, daß auch andere Methylketone bzw. Alkyldenverbindungen vom Typ 1, die nur die Methylgruppe (aber keine Methylengruppe) enthalten, analog reagieren, bestätigte sich nicht. 1b—d auf Basis Methyl-cyclohexyl, Methyl-isopropyl-, Methyl-tert.-butylketon und Acetophenon bilden in „normaler“ Reaktion die 2-Amino-thiophene 8b—e. (8e haben wir bereits unter l. c.²⁾ beschrieben.)

1) IX. Mitteil.: K. Gewald, Chem. Ber. 99, 1002 (1966).

2) K. Gewald, E. Schinke und H. Böttcher, Chem. Ber. 99, 94 (1966).

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) Vgl. auch F. Asinger und F. Gentz, Mh. Chem. 96, 1461 (1965), F. Asinger, A. Saus, H. Offermanns und H.-D. Hahn, Liebigs Ann. Chem. 691, 92 (1966) und die dort zit. Lit.

6) M. Thiel und F. Asinger, Liebigs Ann. Chem. 610, 17 (1957).

7) K. Gewald, Chem. Ber. 98, 3571 (1965).

8) Vgl. R. Gompper, H. Euchner und H. Kast, Liebigs Ann. Chem. 675, 151 (1964) und die dort zit. Lit.

α -Dithiolierungen (unter milden Bedingungen) sind als intermediär verlaufende Reaktionen bereits formuliert worden⁴⁾; die Bildung von **4** ist eine weitere Bestätigung der bereits von anderer Seite¹⁰⁾ gemachten Annahme, daß insbesondere Methylgruppen unter bestimmten Voraussetzungen mehrfach thiolierbar sind. (Eine merkliche Abhängigkeit der Reaktionsrichtung von der eingesetzten Schwefelmenge konnte allerdings nicht festgestellt werden.)

Eine eindeutige Erklärung für das Verhalten von Aceton bzw. **1a** im Vergleich zu anderen Methylketonen läßt sich aus den Befunden nicht ableiten. *cis-trans*-Isomerie sollte bei der Reaktion keine Rolle spielen, da sich Alkyliidenverbindungen vom Typ **1** in Gegenwart von Basen rasch isomerisieren können¹¹⁾. Denkbar ist aber, daß bei **1b–e** der Einbau des zweiten Schwefelatoms (bzw. Polysulfidschwefels) an der Methylgruppe sterisch gehindert ist, so daß sich die entsprechenden monothiolierten Alkyliidenverbindungen schneller zu den Thiophenen **8b–e** stabilisieren, die dann keinen Schwefel mehr aufnehmen, während bei **1a** die Ditholierung schneller verläuft als der Ringschluß des monothiolierten Isopropyliden-cyanessigesters zu **8a**.

Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind korrigiert, IR-Aufnahmen fest in KBr, UV-Spektren in Methanol.

1. *Bis-[2-amino-4-methyl-3-äthoxycarbonyl-thienyl-(5)]-disulfid (4)*

a) Ein Gemisch von 22.6 g (0.2 Mol) *Cyanessigsäure-äthylester*, 6.4 g (0.2 g-Atom) gepulvertem *Schwefel*, 20 ccm Triäthylamin und 58.0 g (1 Mol) *Aceton* rührt man unter Luftzutritt (vorteilhaft im Erlenmeyer-Kolben mit Magnetrührer) 8 Stdn. bei 30–35°, wobei sich der Schwefel auflöst. Man läßt noch 24 Stdn. stehen, verdampft den größten Teil des Acetons i. Vak. und verdünnt mit Wasser. Nach Absaugen wird nacheinander aus Äthanol und Nitromethan umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 179–181°, Ausb. 18.9 g (71 %, bez. auf Schwefel).

b) 15.3 g (0.1 Mol) *Isopropyliden-cyanessigsäure-äthylester* und 3.2 g (0.1 g-Atom) *Schwefel* setzt man in 30 ccm absol. Äthanol unter Zugabe von 10 ccm Triäthylamin analog a) um und arbeitet wie angegeben auf. Schmp. 178–180°, Ausb. 5.1 g (38 %, bez. auf Schwefel).

$C_{16}H_{20}N_2O_4S_4$ (432.6) Ber. C 44.42 H 4.66 N 6.49 S 29.65

Gef. C 44.60 H 4.71 N 6.55 S 29.55

Mol.-Gew. 418 (kryoskop. in Dimethylsulfoxid)

UV: λ_{max} 225 nm ($\log \epsilon$ 4.58), 308 (4.10), 373 (4.01).

IR: ν NH 3430, 3330; ν CO 1670/cm.

2. *Bis-[2-acetamino-4-methyl-3-äthoxycarbonyl-thienyl-(5)]-disulfid (5)*

a) Durch 10 Min. langes Erhitzen von 3.0 g **4** in 30 ccm *Acetanhydrid*, Abkühlen und Absaugen. Schmp. 199° (aus Eisessig), Ausb. 90 %.

b) Zu 2.2 g (10 mMol) *2-Acetamino-4-methyl-3-äthoxycarbonyl-thiophen* [Schmp. 84° (aus Äthanol), hergestellt durch Erwärmen von 2-Amino-4-methyl-3-äthoxycarbonyl-thiophen⁷⁾ in Acetanhydrid], gelöst in 20 ccm Aceton, tropft man unter Rühren und Kühlen langsam 2.7 g (20 mMol) S_2Cl_2 . Nach 30 Min. wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und **5** durch wiederholtes Umkristallisieren aus Dimethylformamid vom mitgebildeten farblosen Nebenprodukt (Schmp. 250°, wahrscheinlich das entsprechende Sulfid) abgetrennt, Ausb. 1.6 g (64 %). Schmp. 199–200°, Misch-Schmp. mit dem nach a) dargestellten Produkt 196–199°.

¹⁰⁾ A. Saus, Dissertat., Techn. Hochschule Aachen 1964, S. 56.

¹¹⁾ K. Mackenzie in: The Chemistry of Alkenes, hrsg. v. S. Patai, S. 403, Interscience Publishers, London, New York 1964.

3. *2-Amino-4-cyclohexyl-3-methoxycarbonyl-thiophen* (**8b**): 8.3 g (40 mMol) *3-Cyclohexyl-2-cyan-crotonsäure-methylester* [Sdp.₂₃ 175–177°, Schmp. 96–100° (Petroläther)]; IR: CN 2225, CO 1730, C=C 1603/cm; hergestellt analog l. c.⁹⁾ aus Methyl-cyclohexylketon und Cyanessigsäure-methylester, Ausb. 50%), gelöst in 20 ccm Methanol, versetzt man mit 1.3 g (0.04 g-Atom) Schwefel und tropft unter Rühren 5 ccm Diäthylamin zu. Nach 5stdg. Rühren und Stehenlassen über Nacht wird der Alkohol abgedampft, der Rückstand in konz. Salzsäure gelöst und die Lösung filtriert. **8b** fällt beim Neutralisieren des Filtrates aus. Farblose Kristalle, Schmp. 88–92° (aus wenig Methanol).

C₁₂H₁₇NO₂S (239.3) Ber. C 60.21 H 7.16 S 13.40 Gef. C 59.65 H 7.32 S 13.62

UV: λ_{max} 226 nm (log ε 4.34), 301 (3.81).

IR: ν NH 3325, 3430; ν CO 1670/cm.

4. *2-Amino-4-tert.-butyl-3-cyan-thiophen* (**8d**): Ein Gemisch von 5 g (34 mMol) *3-tert.-Butyl-2-cyan-crotonsäurenitril* [hergestellt analog l. c.⁹⁾ aus Pinakolon und Malodinitril, Ausb. 40%, Sdp.₂₄ 132–136°], 3.2 g (0.1 g-Atom) Schwefel, 10 ccm absol. Äthanol und 1.5 ccm Diäthylamin rührt man 8 Stdn. bei Raumtemperatur, läßt über Nacht stehen und filtriert vom ungelösten Schwefel ab. Das Filtrat wird in 100 ccm Äther aufgenommen, mit wenig Wasser gewaschen und das nach Abdampfen des Äthers erhaltene Rohprodukt aus n-Hexan umkristallisiert. Schmp. 91–92°, Ausb. 3 g (48%).

C₉H₁₂N₂S (180.3) Ber. N 15.54 S 17.79 Gef. N 15.89 S 17.77

IR: ν NH 3440, 3320, 3210; ν α-CH 3120; ν CN 2200; δ NH 1630/cm.

5. *2-Amino-4-isopropyl-3-cyan-thiophen* (**8c**, als Rohprodukt): 6.67 g (50 mMol) *3-Isopropyl-2-cyan-crotonsäurenitril* [hergestellt nach l. c.⁹⁾ aus Methyl-isopropylketon und Malodinitril, Sdp.₂₃ 115–120°, UV: λ_{max} 231 nm (log ε 4.13)] werden mit 3.2 g (0.1 g-Atom) Schwefel in 10 ccm Äthanol unter Zusatz von 1.5 ccm Diäthylamin analog 4. umgesetzt. Das flüssige Produkt zeigt positive Ehrlich-Reaktion.

IR (in CCl₄): ν NH 3490, 3344, 3225; ν CN 2210; δ NH 1630/cm.

6. *Bis-[2-amino-3-äthoxycarbonyl-thienyl-(4)-methyl]-disulfid* (7): 7.3 g (0.06 Mol) *1,3-Dimercapto-aceton* und 6.8 g (0.06 Mol) *Cyanessigsäure-äthylester* werden in 30 ccm absol. Äthanol gelöst und nach Zugabe von 3 ccm Morpholin 24 Stdn. bei Raumtemperatur unter Luftzutritt stehengelassen. Die abgeschiedenen Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Blättchen, Schmp. 151°, Ausb. 5 g (38%).

C₁₆H₂₀N₂O₄S₄ (432.6) Ber. N 6.49 S 29.65 Gef. N 6.77 S 29.53

IR: ν NH 3470, 3445, 3330; ν α-CH 3105; ν CO 1670/cm.