

Über die Synthese von Amino-trifluormethyl-thiophencarbonsäureäthylestern

Von

O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
Österreich

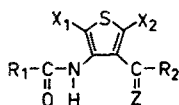
(Eingegangen am 22. November 1972)

Ethyl Amino-trifluoromethyl-thiophencarboxylates

The syntheses of ethyl 4-amino-2-trifluormethyl-thiophene-3-carboxylate (**14**) and of ethyl 3-amino-5-trifluormethyl-thiophene-2-carboxylate (**15**) are described.

The structures of **14** and **15** are confirmed by NMR-spectroscopy. The *Dieckmann* reaction of the important intermediate ethyl 3-(carbethoxymethylthio)-3-trifluormethyl-propionate is described.

In 3-Acylamino-thiophenen (A) ist die Einführung elektronenziehender Substituenten X_1 in der zur Acylaminogruppe benachbarten α -Stellung wegen der leichten elektrophilen Substituierbarkeit des Thiophenringes und der dirigierenden Wirkung der Acylaminogruppe im allgemeinen möglich^{1, 2}.



$R_1, R_2 = H, CH_3, C_6H_5$

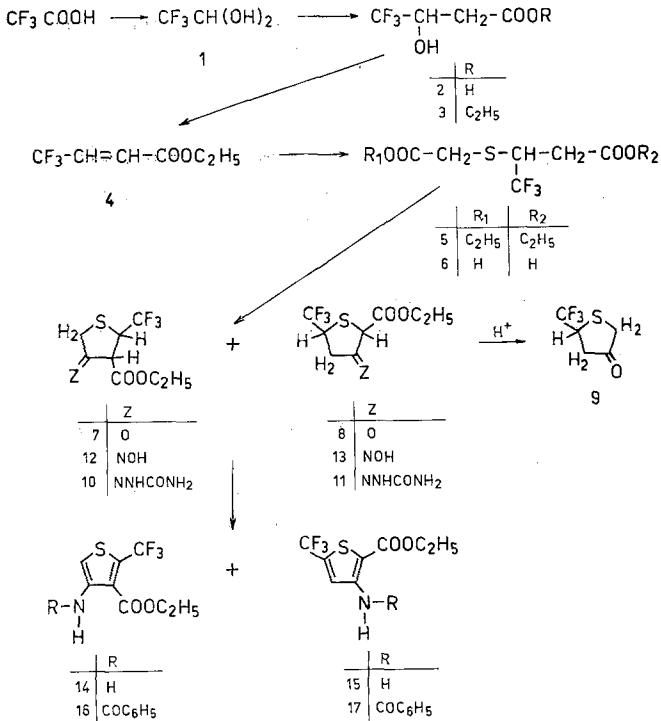
$Z = O, N-R_3$

Hingegen wurden uns keine Verbindungen des Typs A, bei denen X_2 eine elektronenziehende Gruppe und X_1 Wasserstoff bedeuten, in der Literatur bekannt.

Es schien uns, auch im Hinblick auf die Wichtigkeit derartiger Verbindungen als Ausgangsmaterialien für die Synthese von Thieno-[3,4-*e*]-1,4-diazepinonen^{1, 2, 3}, interessant, Verbindungen der Formel A, bei denen X_1 Wasserstoff und X_2 die Trifluormethylgruppe bedeuten, zu synthetisieren.

Als relativ wohlfeile, leicht erhältliche Substanz war Trifluoressigsäure das Ausgangsmaterial unserer Wahl. Unter den bekannten Darstellungsmethoden für Trifluoracetaldehydhydrat (**1**) schien uns die Reduktion von Trifluoressigsäure mit Lithiumaluminiumhydrid nach *Husted* und *Ahbrecht*⁴ die für den Labormaßstab geeignetste; sie zeigte sich jedoch mit beträchtlichen experimentellen Risiken verbunden.

Daher wurde zur Darstellung größerer Mengen an **1** eine eigene Methode entwickelt, Trifluoressigsäure mit dem ungefährlichen Gemisch aus Natriumborhydrid und Aluminiumchlorid⁵ in Diäthylen-



glykoldiäthyläther zu dem Fluoralhydrat (**1**) — mit 46% Ausbeute — zu reduzieren. **1** wurde vorerst unter intermediärer Freisetzung des gasförmigen Trifluoracetaldehydes nach *Pierce* und *Kane*⁶, nach *McBee* et al.⁷ zu **2** umgesetzt. Später fanden wir, daß die experimentell (besonders bei größeren Mengen) unangenehme Freisetzung des Trifluoracetaldehydes aus seinem Hydrat **1** unterbleiben kann, weil unter ähnlichen Bedingungen auch **1** mit Malonsäure zu **2** reagiert. **3** und **4** wurden ebenfalls nach ⁷ dargestellt.

Die Addition von Thioglykolsäureäthylester an **4** unter Katalyse mit Piperidin verlief glatt und lieferte in nahezu quantitativer Aus-

beute öliges **5**. Über die Richtung der Addition an die Doppelbindung in **4** bestand nach *Walborsky* und *M. Schwarz*⁸ kein Zweifel. Um ein kristallines Derivat zu erhalten, wurde **5** mit Schwefelsäure zur Dicarbonsäure **6** verseift.

Dieckmann-Reaktion von **5** mit 2 Mol Natriumäthylat in absol. Äthanol lieferte je nach Reaktionstemperatur und -zeit verschiedene Ergebnisse. (Der Beweis der Strukturen von **7** und **8** sowie von **10**, **11** und **12**, **13** wird im Laufe der vorliegenden Arbeit geführt.)

I: Die Reaktionen bei 0 oder 20° lieferten in 18 Stdn. ein übereinstimmendes Ergebnis; das Dünnschichtchromatogramm der Reaktionsgemische zeigte beim Besprühen mit methanol. FeCl₃-Lösung im wesentlichen zwei Flecke bei $R_f = 0,9$ mit roter bzw. bei $R_f = 0,8$ mit blauer Färbung, in einem Mengenverhältnis von etwa 1 : 4.

II: Das bei 40° in 6 Stdn. erhaltene Reaktionsgemisch zeigte im Chromatogramm ebenfalls zwei Flecke bei $R_f = 0,9$ (rot), $R_f = 0,8$ (blau), jedoch überwog die Substanz mit dem größeren R_f -Wert.

III: Nach 6 Stdn. bei 60° war weitgehend nur die Verbindung mit dem R_f -Wert 0,9 entstanden.

IV: Die Reaktion in sied. Äthanol lieferte nach 1 Stde. Reaktionszeit und üblicher Aufarbeitung ein Gemisch, welches mit methanol. FeCl₃-Lösung die Reaktionen des Thioglykolsäureäthylesters zeigte. Aus Gas- und Dünnschichtchromatogrammen ergab sich, daß neben den Eliminierungsprodukten (**4** und Thioglykolsäureäthylester) auch eine Vielzahl anderer Produkte entstanden war.

Die nach I und III erhaltenen Gemische gaben nach mehrfacher Hochvakuumdestillation Analysenwerte, die mit der Summenformel C₈H₉F₃O₅ übereinstimmten, womit unter Berücksichtigung früher gewonnener Ergebnisse⁹ die Annahme der Bildung der Ketoester **7** und **8** nahelag. Überdies lieferte das Gemisch **7** + **8** bei der sauren Hydrolyse unter Kohlendioxidentwicklung das Keton **9** als übelriechendes Öl.

Umsetzung des nach I erhaltenen Gemisches von **7** + **8** mit Semicarbazid-hydrochlorid unter den üblichen Bedingungen gab zwei Semicarbazone, neben **11** auch eine geringe Menge **10**, die durch Kristallisation aus Methanol bis zur chromatographischen Reinheit getrennt werden konnten.

Aus dem nach III erhaltenen Gemisch konnte nur *ein* Semicarbazon, nämlich **10**, kristallin erhalten werden.

Zur angestrebten Synthese von **14** und **15** wurde ein nach III erhaltenes Gemisch von **7** + **8** zu einem Gemisch von **12** + **13** oximiert. Aromatisierung von **12** + **13** mit HCl in absol. Äther nach der Methode von *Cheney* und *Piening*¹⁰ gab die gesuchten Verbindungen **14** + **15** in Form ihrer Hydrochloride. Die freien Basen **14** und **15** konnten durch

Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt und in einem Mengenverhältnis von 89% **14** zu 11% **15** kristallin isoliert werden.

Auch ein nach **I** erhaltenes Gemisch von **7** + **8** wurde, wie beschrieben, in die Amine **14** und **15** übergeführt. In diesem Falle konnten nach säulenchromatographischer Trennung 94% **15** und 6% **14** isoliert werden.

Die Strukturen von **14** und **15** konnten auf Grund ihrer $^1\text{H-NMR}$ -Spektren geklärt werden.

Das über **I** in überwiegender Menge erhaltene Amin zeigte im aromatischen Bereich seines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ein *einem* Proton entsprechendes Singulett bei $\delta = 6,2$, was nur mit der Struktur **14** zu vereinigen war.

Demgegenüber zeigte das aus **III** in der Hauptmenge erhaltene Amin im Bereich der Aromatenprotonen bei $\delta = 6,8$ ein einem Proton entsprechendes Quartett mit einer Kopplungskonstante von 1 Hz. Diese Verschiebung des Signales des Thiophenprotons von $\delta = 6,2$ bei **14**, sowie die quartettische Aufspaltung, die durch „long range“-Kopplung mit den Fluoratomen der CF_3 -Gruppe entstanden sein konnte, ließen sich mit der Struktur **15** vereinbaren.

Rückschauend ergab sich, in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten⁹, daß unter Berücksichtigung der erhaltenen Ausbeuten und relativen Mengen von **7** + **8** und **14** + **15** aus dem Ketoester **7** das Amin **14**, aus dem Ketoester **8** das Amin **15** entstanden sein mußte, daß die *Dieckmann*-Cyclisierung von **5** in homogener Lösung bei hoher Temperatur überwiegend zu **7**, bei niedriger Temperatur überwiegend zu **8** geführt hatte.

Zur weiteren Sicherung der Strukturen von **14** bzw. **15** wurden beide mit Benzoylchlorid in Dioxan umgesetzt und gaben die gut kristallisierenden Amide **16** bzw. **17**.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **16** zeigte bei $\delta = 8,4$ ein einem Proton entsprechendes scharfes Singulett, das nur dem Thiophenproton entsprechen konnte. Im Gegensatz dazu wies das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **17** ein deutlich aufgespaltenes Signal bei $\delta = 8,7$ auf, welches einem Proton entsprach und das wie bei **15** dem mit den Fluoratomen der Trifluormethylgruppe koppelnden Thiophenproton in **17** zugeordnet wurde.

Experimenteller Teil

Trifluoracetaldehydhydrat (1)

Zu einer Suspension von 70 g NaBH_4 in 600 ml absol. Diäthylenglykoldiäthyläther wurden unter Kühlung 228 g Trifluoressigsäure bei 20° zutropft und anschließend 1 Stde. auf 70° erwärmt. Zu der auf unter 20° gekühlten Mischung wurde dann unter Rühren und Kühlen eine Lösung

von 80 g AlCl_3 in 350 ml Diäthylenglykoldiäthyläther zugetropft. Die Temperatur überstieg 20° nicht. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch 2 Stdn. gerührt. Sodann wurde vorsichtig, zuerst mit 100 ml Wasser, dann mit so viel 3*n*-HCl versetzt, daß eine klare Lösung erhalten wurde. Die sich abscheidende org. Phase wurde 3mal mit je 500 ml 3*n*-HCl extrahiert, mit Na_2SO_4 getrocknet und destilliert. Die bis 120° siedende Fraktion wurde aufgefangen, in dem etwa gleichen Volumen CH_2Cl_2 aufgenommen, mit Na_2SO_4 getrocknet und über eine 50 cm lange Füllkörperkolonne fraktioniert destilliert. Sdp. $103\text{--}106^\circ$, Ausb. 108 g.

4,4,4-Trifluoro-3-hydroxybuttersäure (2)

In eine Mischung von 500 ml absol. Pyridin und 312 g Malonsäure wurden 116 g **1** gegeben und unter Rühren auf 80° erwärmt. Nach 3 Stdn. wurde bei 100° 18 Stdn. gerührt. Sodann wurde noch 1 Stde. gekocht, die Lösung eingedampft, der Rückstand mit 6*n*- H_2SO_4 angesäuert und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die Ätherextrakte wurden mit frisch geglühtem Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 119 g, kristallisierte und schmolz bei $75\text{--}78^\circ$ (Literatur $78\text{--}79^\circ$).

3-(Äthoxycarbonylmethylthio)-3-trifluormethyl-propionsäureäthylester (5)

82,0 g 4,4,4-Trifluorocrotonsäureäthylester (**4**) wurden zu einer Mischung von 60,0 g Thioglykolsäureäthylester und 1,5 ml Piperidin unter Rühren und Kühlen so getropft, daß die Temp. nicht über 40° stieg. Anschließend wurde 1 Stde. auf 50° erhitzt. Das erhaltene Öl wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit Wasser mehrfach extrahiert, getrocknet, eingedampft und destilliert. Bei 0,2 Torr und $58\text{--}60^\circ$ gingen 136 g eines farblosen Öles über.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$. Ber. C 41,66, H 5,25. Gef. C 41,98, H 5,37.

3-(Äthoxycarbonylmethylthio)-3-trifluormethyl-propionsäure (6)

3,0 g **5** wurden mit 50 ml 5*n*- H_2SO_4 18 Stdn. gekocht, abgekühlt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Nach Trocknung und Eindampfen des Äthers wurden nach Kristallisation aus Benzol 2,2 g farblose Kristalle, Schmp. $87\text{--}89^\circ$, erhalten.

$\text{C}_6\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$. Ber. C 31,05, H 3,04, S 13,81.
Gef. C 31,18, H 2,89, S 13,51.

Dieckmann-Reaktion von 5

I: 34,8g **5** wurden zu einer auf unter 0° gekühlten Lösung von 5,5 g Na in 150 ml absol. Äthanol gefügt und 18 Stdn. bei etwa 0° belassen. Sodann wurde auf eine Mischung von 200 g fein zerteiltem Eis und 50 ml konz. HCl gegossen und erschöpfend ausgeäthert. Die Ätherphasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und der Rückstand destilliert. Bei $67\text{--}70^\circ$ und 0,05 Torr gingen 15,2 g eines farblosen Öles über. Zur Analyse wurde noch dreimal im Kugelrohr destilliert.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$. Ber. C 39,82, H 3,76. Gef. C 40,09, H 4,25.

III: 80,0 g **5** wurden zu einer auf 60° erwärmten Lösung von 12,0 g Na in 400 ml absol. Äthanol gefügt und 6 Stdn. bei dieser Temp. belassen.

Sodann wurde, wie unter I beschrieben, aufgearbeitet und gereinigt. Ausb. 31,7 g. Zur Analyse wurde viermal im Kugelrohr destilliert.

$C_8H_5F_3O_3S$. Ber. C 39,82, H 3,76. Gef. C 39,68, H 3,72.

Die Dünnschichtchromatogramme wurden auf Kieselgel mit dem Laufmittel Benzol—Methanol—Essigsäure 45 : 8 : 4 ausgeführt.

5-Trifluormethyl-tetrahydrothiophen-3-on (9)

10 g **7** + **8** wurden mit 100 ml 5*n*-H₂SO₄ 18 Stdn. gekocht, abgekühlt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die mit Na₂SO₄ getrocknete Ätherlösung gab nach dem Eindampfen ein gelbgrünes Öl, welches bei 48—50° und 0,2 Torr destillierte; 6,3 g eines farblosen Öles, welches zur Analyse nochmals im Kugelrohr destilliert wurde.

$C_5H_5F_3OS$. Ber. C 35,00, H 2,96. Gef. C 34,76, H 2,90.

4-Semicarbazono-2-trifluormethyl-tetrahydrothiophen-3-carbonsäure-äthylester (10)

1,0 g nach III erhaltenes Gemisch **7** + **8** wurden zu einer Lösung von 0,74 g Semicarbazidhydrochlorid und 0,36 g Natriumacetat in 10 ml Wasser + 30 ml Methanol gefügt und 18 Stdn. bei 20° gerührt. Dann wurde im Vak. auf etwa 5 ml eingedampft und bei 0° kristallisieren gelassen. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol wurden 0,23 g chromatographisch (Kieselgel-Essigester) reines Produkt, Schmp. 175—177°, erhalten.

$C_9H_{12}F_3N_3O_3S$. Ber. C 36,12, H 4,04, N 14,04.
Gef. C 36,15, H 4,10, N 14,11.

3-Semicarbazono-5-trifluormethyl-tetrahydrothiophen-2-carbonsäure-äthylester (11)

1,0 g nach I erhaltenes Gemisch **7** + **8** wurden, wie bei der Darstellung von **10** beschrieben, umgesetzt. Kristallisation aus Methanol lieferte 0,15 g chromatographisch (Kieselgel-Essigester) reines **11**, Schmp. 163—165°. Aus den Mutterlaugen der Kristallisate konnten nach Eindampfen und mehrfacher Kristallisation 0,02 g **10** erhalten werden.

$C_9H_{12}F_3N_3O_3S$. Ber. C 36,12, H 4,04, N 14,04.
Gef. C 36,21, H 4,01, N 13,88.

*4-Amino-2-trifluormethyl-thiophen-3-carbonsäureäthylester (14)
und 3-Amino-5-trifluormethylthiophen-2-carbonsäureäthylester (15)*

109,4 g nach III erhaltenes Gemisch **7** + **8** wurden mit 69,5 g Hydroxylammoniumchlorid und 197,4 g BaCO₃ in 1 l absol. Äthanol 4 Stdn. gekocht. Es wurde filtriert und der Rückstand mit heißem Äthanol nachgewaschen. Alle äthanol. Filtrate wurden vereinigt und im Vak. eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in CH₂Cl₂ wurde 5mal mit Wasser extrahiert, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es blieben 82,0 g eines zähen gelblichen Öles.

Das Oximgemisch wurde in 1 l absol. Äther gelöst und nach Einleiten von trockenem HCl-Gas 3 Tage bei 20° stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, in Wasser gelöst, mit NaHCO₃ neutralisiert und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit Na₂SO₄ getrocknet

und eingedampft. Der Rückstand, 45,8 g, wurde in 2 Portionen chromatographiert. Säule: 150 cm lang, 6 cm Durchmesser, Kieselgel 0,2—0,5mm, Laufmittel Benzol; **15** wurde vor **14** eluiert. Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktionen wurden insgesamt 38,3 g **14** und 4,6 g **15** erhalten.

Beide Fraktionen wurden zur Analyse im Kugelrohr bei 1,5 Torr und 110—115° (Luftbadtemp.) destilliert. Sie kristallisierten in den Vorlagen beim Kühlen zu gelben Kristallen und schmolzen beide bei 33—35°. Ihr Mischschmp. lag unterhalb der Raumtemp.

14: $C_8H_8F_3NO_2S$. Ber. C 40,08, H 3,37, N 5,86.
Gef. C 40,34, H 3,44, N 5,65.

15: $C_8H_8F_3NO_2S$. Ber. C 40,08, H 3,37, N 5,86.
Gef. C 40,00, H 3,38, N 5,78.

1H -NMR-Spektren ($CDCl_3$), δ in ppm.

Verbindung **14:** 1,2 (3) und 4,2 (2) Äthylgruppe, 4,3 (2) NH_2 -Gruppe, 6,1 (1) Thiophenproton.

Verbindung **15:** 1,1 (3) und 4,2 (2) Äthylgruppe, 5,1 (2) NH_2 -Gruppe, 6,7 (1) Thiophenproton.

4-Benzoylamino-2-trifluormethylthiophen-3-carbonsäureäthylester (**16**)

1,0 g **14** wurde mit 1,4 g Benzoylchlorid und 3 g K_2CO_3 in 10 ml absol. Dioxan 18 Stdn. bei 20° gerührt, auf Wasser gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknung und Eindampfen der org. Phase sowie Umkristallisation des Rückstandes aus Äthanol verblieben 1,2 g farblose Nadeln, Schmp. 114—115°.

$C_{15}H_{12}F_3NO_3S$. Ber. C 52,48, H 3,52, N 4,08.
Gef. C 52,46, H 3,55, N 4,03.

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$), δ in ppm.

1,3 (3) und 4,3 (2) Äthylgruppe, 7,4 (3) und 7,8 (2) Phenylgruppe, 8,3 (1) Thiophenproton.

3-Benzoylamino-5-trifluormethylthiophen-2-carbonsäureäthylester (**17**)

0,53 g **15** wurden mit 0,7 g Benzoylchlorid und 2 g K_2CO_3 in 10 ml absol. Dioxan, wie für **16** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 0,62 g farblose Nadeln, Schmp. 117—118°.

$C_{15}H_{12}F_3NO_3S$. Ber. C 52,48, H 3,52, N 4,08.
Gef. C 52,47, H 3,39, N 4,10.

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$), δ in ppm.

1,4 (3) und 4,4 (2) Äthylgruppe, 7,5 (3) und 8,0 (2) Phenylgruppe, 8,7 (1) Thiophenproton.

Sämtliche Analysen wurden von Herrn Dr. J. Zak im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt; die Schmelzpunkte wurden nach Kofler bestimmt.

Literatur

- ¹ O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, Mh. Chem. **104**, 1599 (1973).
- ² O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, Mh. Chem. **105**, 123 (1974).
- ³ O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, Mh. Chem. **104**, 1513 (1973).
- ⁴ D. R. Husted und A. H. Ahlbrecht, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5422 (1952).
- ⁵ H. C. Brown und B. C. Subba Rao, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 2582 (1956).
- ⁶ O. R. Pierce und Th. G. Kane, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 300 (1954).
- ⁷ E. T. McBee, Y. S. Kim und H. P. Braendlin, J. Amer. Chem. Soc. **84**, 3154 (1962).
- ⁸ H. M. Walborsky und M. Schwarz, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 3241 (1953).
- ⁹ O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, Mh. Chem. **104**, 1520 (1973).
- ¹⁰ L. C. Cheney und J. R. Piening, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 729 (1945).

*Prof. Dr. O. Hromatka
Institut für Organische Chemie
Technische Hochschule Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich*