

Thiophen-Sulfoxide

Ewa Kesler* und Salo Gronowitz

Institut für Organische Chemie 1, Chemiezentrum, Universität Lund,
Lund, Schweden

(Eingegangen 18. Juni 1979. Angenommen 3. Juli 1979)

Thiophensulfoxides

The synthesis of several 5-methylsulfinyl-2-thiophenaldehyde derivatives is described.

(*Keywords: Antibacterial activity; Methylthiothiophenes; Thiophensulfoxide derivatives*)

Auf der Suche nach potentiell antituberkulös wirkenden Substanzen schien es von Interesse, Thiophensulfoxid-Derivate zu synthetisieren und die Zusammenhänge von chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung in dieser Reihe näher zu untersuchen.

Wie bekannt, zeigen Dimethylsulfoxid¹, einige in der Natur auftretende Methylsulfoxide², wie auch manche heterocyclische Sulfoxide³, eine antibakterielle Wirkung.

Ferner wurde von *Gol'dfarb* et al.^{4,5} über Thiophen- und Furan-carbaldehyd-Isoniazone, sowie von *Proff*⁶ und *Wagner*⁷ über Thiophen- und Benzaldehyd-Thiosemicarbazone berichtet, die das Wachstum von Tuberkelbazillen hemmen.

Eine bakteriostatische Wirkung wurde auch bei Furantoin-1-amino-hydantoin Derivaten^{8,9} gefunden.

Im Hinblick auf diese Erfahrungen wurden folgende neue Verbindungen synthetisiert.

Die Synthese von Sulfoxiden bereitet beträchtliche Schwierigkeiten, weil diese unter Oxydationsprozessen leicht weiter zu Sulfonen oxydieren.

2-Methylsulfinyl-thiophen (**1**) wurde in niedriger Ausbeute (5%) durch Oxydieren des Sulfides mit 30% Wasserstoffperoxid in Aceton^{10,11} erhalten. Die Reindarstellung war durch die Tendenz zur Disproportionierung, Oxydation und Verharzung erschwert und wurde

mittels präparativer Dünnschichtchromatographie erzielt. Wegen der experimentellen Schwierigkeiten und kleinen Substanzmengen wurde die Struktur von **1** mittels Massen-, IR-, und NMR-Spektren bestimmt.



	R^1	R^2
1	SOCH ₃	H
3	SCH ₃	
4	SOCH ₃	CHO
5	SOCH ₃	
6	SOCH ₃	CH=N-NH-CS-NH ₂
7	SOCH ₃	

Für Verb. **2** siehe exper. Teil.

Für die Oxydation von, als Ethylenacetal geschützten, 5-Methylthio-2-thiophencarbaldehyd hat sich, nach mehreren Versuchen, 30% Wasserstoffperoxid in Eisessig als am besten geeignet erwiesen, wobei — unter kontrollierten Bedingungen — die Sulfonylbildung verhindert und eine gute Ausbeute (80%) an Sulfoxiden erreicht wurde. Die direkte Bildung der gewünschten Substanz **4** ist der leichten Hydrolyse des Acetals während der Verarbeitung zuzuschreiben.

Die Thiophensulfoxid-Derivate **5**, **6** und **7** wurden durch die Kondensation von 5-Methylsulfinyl-2-thiophencarbaldehyd mit Isonicotinsäurehydrazid⁴, Thiosemicarbazid⁶ und 1-Aminohydantoin Hydrochlorid erhalten⁹.

Die biologischen Untersuchungen zeigten, daß die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Thiophensulfinyl-derivate im Vergleich zum Standard der Benzenreihe keine verbesserte antituberkulöse Wirkung aufweisen.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Reichert-Schmelzpunktmikroskop bestimmt; sie sind nicht korrigiert.

Zur Aufnahme der NMR-Spektren diente Varian A-60, der Massen-Spek-

tren — LKB 9000 und der IR-Spektren — ein Perkin-Elmer 257 Spektral-photometer.

Die gaschromatographische Trennung erfolgte mit einem Varian 1400-Aerograph an einer OV 17-Säule.

Elementaranalysen: Abteilung für Analytische Chemie, Chemiezentrum, Universität Lund.

Ausgangsstoffe

1. 2-Methylthiothiophen wurde sowohl nach *Cymerman-Craig* und *Loder*¹², wie auch mit guter Ausbeute (82%) nach *Gol'dfarb*¹³ hergestellt.

2. Das in der Literatur nicht beschriebene 2-Thiophencarbaldehyd-ethylen-acetal (**2**) wurde in analoger Weise wie das 3-Isomer¹⁴ mit 71% Ausbeute hergestellt. Sdp. 108°/9 mm Hg; 119—120°/14 mm Hg.

$C_7H_8O_2S$ (156,20). Ber. C 53,82, H 5,16, S 20,52.

Gef. C 53,50, H 5,13, S 20,00.

3. 5-Methylthio-2-thiophencarbaldehyd wurde mit 81% Ausbeute (Lit. 58%) nach *Cymerman-Craig*¹² synthetisiert.

4. 1-Benzyliden-aminohydantoin wurde mit 78% Ausbeute, und

5. 1-Aminohydantoin Hydrochlorid mit 79% Ausbeute [Schmp. 201—203° (Zers.) (Lit. 199—201°)] nach *Jack*⁹ hergestellt.

2-Methylsulfinyl-thiophen (**1**)

Zu einer Lösung von 1,8 g (0,014 mol) 2-Methylthiothiophen in 7 ml Aceton wurden unter Rühren 1,18 g (0,014 mol) 30% Wasserstoffperoxid getropft. Man ließ das Reaktionsgemisch unter Rühren bei Raumtemp. stehen und kontrollierte den Oxydationsverlauf mittels Gaschromatographie, IR-, Massen- und NMR-Spektren. Nach 12 Tagen wurde das Lösungsmittel im Vak. abgetrieben, der gelbbraune Rückstand mit 10 ml Chloroform versetzt, die org. Phase abgetrennt und mit $CHCl_3$ gewaschen. Die vereinigten org. Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. abgezogen. Das braune, ölige Rohprodukt (1,48 g) bestand aus einem Gemisch von 34% 2-Methylthiothiophen, 63% 2-Methylsulfinyl-thiophen und 3% 2-Methyl-thienylsulfon dessen Trennung auf dem Wege der präp. DC an Kieselgel (Laufmittel — Chloroform) gelang. Ausb. 0,10 g (5% d. Th.). Helles, hygroskopisches, instabiles Öl.

$C_5H_6OS_2$. Molgew. (Massenspekt.): Ber. 146,23; Gef. 146.

NMR ($CDCl_3$, δ , ppm): 7,53 (C_3 -H); 7,18 (C_4 -H); 7,85 (C_5 -H); 2,89 (CH_3); $J_{3,4} = 3,6$ Hz; $J_{3,5} = 1,2$ Hz; $J_{4,5} = 4,9$ Hz.

2-(5-Methylthio-2-thienyl)-1,3-dioxolan (**3**)

7,91 g (0,05 mol) 5-Methylthio-2-thiophencarbaldehyd (**3**), 4,03 g (0,065 mol) Ethylenglykol und 0,1 g *p*-Toluolsulfonsäure wurden in 100 ml Benzol am Wasserabscheider erhitzt, bis die Wasserabscheidung aufhörte. Die Benzolphase wurde mit $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand (9,6 g) im Vak. fraktioniert. Ausb. 8,27 g (81,8%). Farbloses, die Haut irritierendes Öl. Sdp. 92—94°/0,01—0,015 mm Hg; 108—109°/0,025 mm Hg.

NMR (CDCl_3): 2,47 (S-CH_3); 6,98 ($\text{C}_3\text{-H}$); 6,92 ($\text{C}_4\text{-H}$); 6,00 (CH-Acetal); 4,03 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$); $J_{3,4} = 3,7$ Hz.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$. Molgew. (Massenspektr.): Ber. 202,29, Gef. 202.

Ber. C 47,44, H 4,98, S 31,72.

Gef. C 47,30, H 4,64, S 32,40.

5-Methylsulfinyl-2-thiophencarbaldehyd (4)

3,034 g (0,015 mol) 2-(5-Methylthio-2-thienyl)-1,3-dioxolan (**3**) und 1,7 g (0,015 mol) 30% Wasserstoffperoxid wurden unter Kühlung und Rühren mit 26 ml Eisessig innerhalb 30 min versetzt und bei -5 bis $+5^\circ$ unter Rühren 4 h gehalten. Nach weiteren 45 h bei Raumtemp. (davon 30 h unter Rühren) war die Oxydation zum Sulfoxid vollständig. Der Oxydationsverlauf wurde mittels Gas- und Dünnschichtchromatographie kontrolliert (DC Laufmittel: Chloroform oder *n*-Propylalkohol). Das Reaktionsgemisch wurde mit 40 ml Wasser versetzt und mit Chloroform (3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, mit A-Kohle unter Rückfluß erhitzt und filtriert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels verblieb ein dunkles, unangenehm riechendes Öl, das nach Anreiben mit Petrolether (Sdp. $30-50^\circ$) und Kühlung erstarrte. Das Rohprodukt (2,1 g = 80% Ausb.) wurde aus Ethanol über A-Kohle umkristallisiert. Ausb. 1,5 g (57,4% d. Th.). Weiße Nadeln (aus Ethanol), Platten (aus Chloroform). Schmp. $67-68^\circ$.

Zur Analyse zweimal aus Ethanol kristallisiert und über P_2O_5 im Vak. getrocknet.

IR (KBr): 1670 cm^{-1} (C-O); 1050 cm^{-1} (S-O).

NMR (CDCl_3): 9,95 (CHO); 7,53 ($\text{C}_3\text{-H}$); 7,80 ppm ($\text{C}_4\text{-H}$); 2,97 (CH_3); $J_{3,4} = 3,3$ Hz.

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2\text{S}_2$. Molgew. (Massenspektr.): Ber. 174,24, Gef. 174.

Ber. C 41,35, H 3,47, S 36,80.

Gef. C 41,50, H 3,47, S 36,50.

5-Methylthio-2-thiophencarbaldehyd-isoniazon (5)

0,4 g (0,0023 mol) 5-Methylsulfinyl-2-thiophencarbaldehyd (**4**) wurde in 10 ml Ethanol gelöst, mit 0,315 g (0,0023 mol) Isonicotinsäurehydrazid in 20 ml Ethanol versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemp. wurde der ausgefallene, kristalline Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol gewaschen, aus Ethanol zweimal ($1 \times$ über A-Kohle) umkristallisiert und über CaCl_2 im Vak. getrocknet. Ausb. 0,6 g (89,5% d. Th.). Gelbe Nadeln. Schmp. $209-210^\circ$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$. Molgew. (Massenspektr.): Ber. 293,36, Gef. 293.

Ber. C 49,12, H 3,78, N 14,32, S 21,86.

Gef. C 48,50, H 4,02, N 13,60, S 21,50.

5-Methylsulfinyl-2-thiophencarbaldehyd-thiosemicarbazon (6)

0,35 g (0,002 mol) 5-Methylsulfinyl-2-thiophencarbaldehyd in 20 ml Ethanol wurde bis zur einsetzenden Trübung mit Wasser und dann zur Aufhebung der Trübung mit Ethanol (10 ml) versetzt. Nach Zusatz von 0,18 g (0,002 mol) Thiosemicarbazid wurde zur vollständigen Auflösung unter Rückfluß erhitzt. Darauf wurde 0,4 ml Eisessig zugefügt, 2 h unter Rückfluß erwärmt und über Nacht bei Raumtemp. gelassen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit

Ethanol gewaschen. Ausb. 0,44 g (88% d. Th.). Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert und im Vak. getrocknet. Gelbe Nadeln. Schmp. 225—229° (Zers.).

$C_7H_9N_3OS_3$. Molgew. (Massenspektr.): Ber. 247,36, Gef. 247.
Ber. C 33,98, H 3,66, N 16,98, S 38,88.
Gef. C 34,20, H 3,82, N 16,90, S 38,80.

1-(5'-Methylsulfinyl-2'-thienylidenamino)-hydantoin (7)

Ein Gemisch von 0,4 g (0,0023 mol) 5-Methylsulfinyl-2-thiophencarbaldehyd (4), 0,35 g (0,0023 mol) 1-Aminohydantoin Hydrochlorid, 2,5 ml Ethanol und 5 ml Wasser wurde unter Rühren 55 min unter Rückfluß gehalten. Nach Abkühlung wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Rohausb. 0,5 g (80,6% d. Th.). Das Rohprodukt wurde aus Ethanol (mit A-Kohle) umkristallisiert und über P_2O_5 im Vak. bei 56° getrocknet. Ausb. 0,37 g (59,6% d. Th.). Farblose, glänzende Nadeln. Schmp. 229—230° (Zers.).

$C_9H_9N_3O_3S_2$. Molgew. (Massenspektr.): Ber. 271,31, Gef. 271.
Ber. C 39,83, H 3,34, N 15,49, S 23,64.
Gef. C 39,40, H 3,55, N 14,69, S 22,99.

Literatur

- ¹ S. W. Jacob, E. R. Rosenbaum und D. C. Wood, Dimethylsulfoxide (*M. Dekker*, Hrsg.). Vol. 1, S. 99—109. New York: 1971.
- ² F. Challenger, Aspects of the Organic Chemistry of Sulphur, S. 139. London: Butterworth. 1959.
- ³ M. Mioque, H. Moskowitz, J. Blanc-Guenee, A. M. Saint-Marc, G. Raynaud, J. Thomas, C. Gouret und B. Pourrias, *Chim. Ther.* **7**, 283 (1972).
- ⁴ L. N. Pavlov, O. O. Makeeva, Ya. L. Danyushevskii, Yu. B. Vol'kenshtein, N. E. Danilina und Ya. L. Gol'dfarb, *Chem. Heterocycl. Comp.* **3**, 123 (1967).
- ⁵ Ya. L. Danyushevskii, M. A. Marakatkina und Ya. L. Gol'dfarb, *Bull. Acad. Sci. USSR* **1968**, 2397.
- ⁶ E. Profft, *Monatsber. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin* **1959**, 180.
- ⁷ W. H. Wagner und E. Winkelmann, *Arzneim.-Forsch.* **22**, 1713 (1972).
- ⁸ G. Carrara, R. Ettore, F. Fava und A. Vecchi, *Gazz. chim. ital.* **83**, 609 (1953).
- ⁹ D. Jack, *J. Pharm. & Pharmacology* **II**, 108 (1959).
- ¹⁰ S. Hünig und O. Boes, *Ann.* **579**, 23 (1953).
- ¹¹ D. Barnard, J. M. Fabian und H. P. Koch, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2442.
- ¹² J. Cymerman-Craig und J. W. Loder, *J. Chem. Soc.* **1954**, 237.
- ¹³ Ya. L. Gol'dfarb, M. A. Kalik und M. L. Kirmalova, *J. Gen. Chem. USSR* **29**, 2003 (1959); *ibid.* **29**, 3594 (1959).
- ¹⁴ S. Gronowitz, B. Gestblom und B. Mathiasson, *Arkiv f. Kemi B* **20**, **33**, 407 (1963).