

Substituierte 3-Amino-thiophene und 3-Amino-selenophene aus β -Chlor- α -cyan-zimtsäurenitril

Karl Gewalt* und Ute Hain

Technische Universität Dresden, Institut für Organische Chemie, D-O-8027 Dresden,
Bundesrepublik Deutschland

Substituted 3-Amino-thiophenes and 3-Amino-selenophenes from β -Chloro- α -cyano-cinnamitrile

Summary. β -Chloro- α -cyano-cinnamitrile (1) reacts in one step with α -oxo-thioles 3 or successively with sodium sulphide and α -chlorocarbonyl compounds 4 to form the 5-substituted 4-amino-2-phenylthiophene-3-carbonitriles 5. Analogously, the successive reactions of β -chloro cinnamitrile 1 with sodium selenide – produced in situ from selen and sodium borohydride – and α -chlorocarbonyl compounds 4 yields the 5-substituted 4-amino-2-phenyl-selenophene-3-carbonitriles 6.

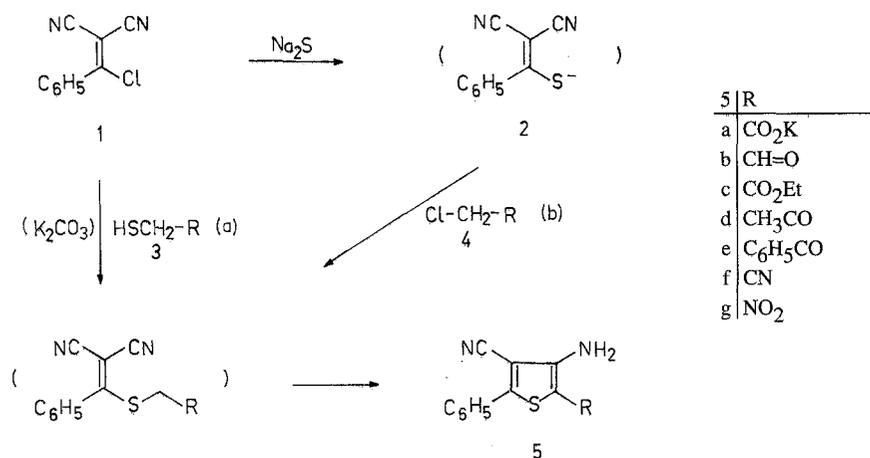
Keywords. 3-Amino-thiophenes; 3-Amino-selenophenes; α -Chlorocarbonyl compounds; β -Chloro- α -cyano-cinnamitrile; α -Oxo-thioles.

Einleitung

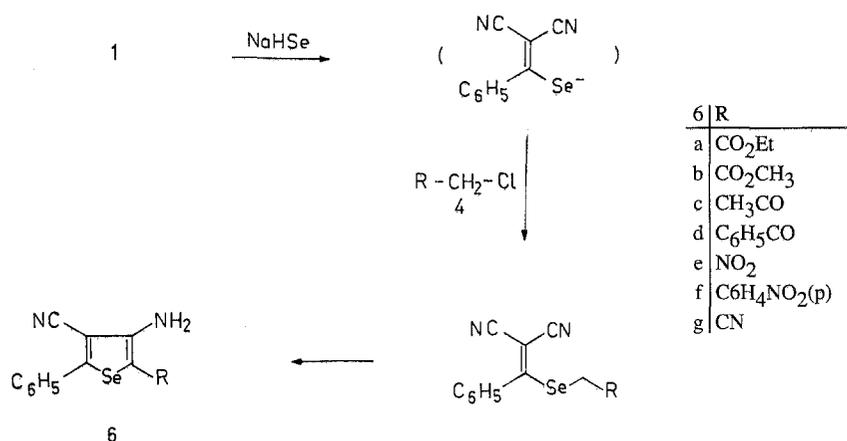
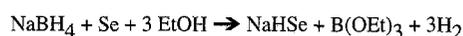
Es ist bekannt, daß in Erweiterung der Fiesselman-Synthese sowohl α - als auch β -halogensubstituierte α,β -ungesättigte Nitrile mit akzeptorsubstituierten Methanthiolen zu 3-Aminothiophenderivaten reagieren [1], darunter auch das β -Chlor-zimtsäurenitril [2]. Analoge Thiophene entstehen auch mit Hilfe der Gompper-Synthese aus 2-Cyan-enthiolen und akzeptorsubstituierten Halogenmethanen [1, 3]. Das β -Chlor- α -cyan-zimtsäurenitril, leicht erhältlich durch Chlorierung von Benzylidenmalonitril (1) [4], ist als maskiertes Benzoylchlorid sehr reaktiv. Uns interessierte deshalb seine Eignung nicht nur zur Darstellung von Thiophen- [5] sondern auch von Selenophenderivaten. Von den 3-Aminoselenophenen sind unseres Wissens bisher der Grundkörper durch Reduktion des 3-Nitroselenophens und dessen Acetylderivat durch Hofmann-Abbau [6] sowie 2-akzeptorsubstituierte Derivate, darunter auch das 3-Amino-selenophen-2-carbonitril, durch Reduktion entsprechender Azide hergestellt worden [7].

Ergebnisse und Diskussion

β -Chlor- α -cyan-zimtsäurenitril (1) reagiert in Gegenwart von Kaliumcarbonat glatt mit den akzeptorsubstituierten Methanthiolen 3, darunter den dimeren α -Oxo-thiolen, direkt zu den 2,4-akzeptorsubstituierten 3-Amino-5-phenylthiophenen



5 R	
a	CO ₂ K
b	CH=O
c	CO ₂ Et
d	CH ₃ CO
e	C ₆ H ₅ CO
f	CN
g	NO ₂



6 R	
a	CO ₂ Et
b	CO ₂ CH ₃
c	CH ₃ CO
d	C ₆ H ₅ CO
e	NO ₂
f	C ₆ H ₄ NO ₂ (p)
g	CN

5a–d (Variante a). **1** läßt sich aber auch mit Natriumsulfid zunächst intermediär und ohne merkliche Disulfidbildung in das Thiolat **2** überführen. Dessen Behandlung mit den akzeptorsubstituierten Halogenmethanen **4** in Gegenwart von Kaliumcarbonat liefert ebenfalls die Thiophene **5c–g** (Variante b) und gestattet damit eine größere Variation der Substituenten. Bemerkenswert ist, daß die reaktionsabschließende Thorpe-Cyclisierung nur einer sehr schwachen Hilfsbase bedarf.

Die Struktur **5** geht bereits aus den IR-Spektren wie auch aus der Diazotierbarkeit der Aminogruppe und der Darstellung von Azofarbstoffen [8] hervor.

Die letztgenannte Synthesvariante läßt sich auf die Darstellung **5**-analoger Selenophene übertragen. Stellt man nach Klayman und Griffin [9] aus Selen und Natriumborhydrid in Alkohol eine NaHSe/Na₂Se-Lösung her und versetzt diese nacheinander mit dem Chlorid **1** und dem akzeptorsubstituierten Halogenmethan **4**, so isoliert man zuletzt die gewünschten 2,4-akzeptorsubstituierten 3-Amino-5-phenyl-selenophene **6**.

Die Struktur **6** geht sowohl aus den IR-Spektren als auch aus dem Vergleich der UV-Spektren mit denen der analogen Thiophenstrukturen **5** hervor. Tabelle 1

Tabelle 1. Vergleich der UV-Spektren von Thiophenen **5** und Selenophenen **6**

5	UV/(EtOH), λ_{\max} [nm], lg ϵ	6	UV/(EtOH), λ_{\max} [nm], lg ϵ
c	222 (4.10) 262 (4.10) 295 (3.94) 365 (3.80)	a	221 (4.22) 264 (4.10) 309 (4.09) 379 (3.84)
d	227 (4.13) 276 (4.20) 304 (4.16) 372 s (3.19)	c	227 (4.11) 285 (4.08) 317 (4.14) 392 (3.92)
f	249 (4.20) 289 (4.16) 355 (3.84)	g	255 (4.18) 302 (4.12) 373 (3.79)
g	237 (3.79) 295 s (4.02) 353 (4.02) 396 (4.13)	e	241 (3.67) 302 (3.66) 344 (3.79) 412 (3.87)

Tabelle 2. Thiophene **5 a – g**

5	Produkt	Schmp. °C (umkrist.)	Ausb. (% d. Th.)		Summenformel (Molmasse) ^a
			a	b	
a'	3-Amino-4-cyan-5-phenyl- thiophen-2-carbonsäure	172–174 (<i>n</i> -Propanol)	75 ^b	–	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₂ S (244.2)
b	4-Amino-5-formyl-2- phenyl-thiophen-3-carbonitril	207–208 (Ethanol)	50	–	C ₁₂ H ₈ N ₂ OS (228.2)
c	3-Amino-4-cyan-5-phenyl- thiophen-2-carbonsäure- ethylester	114–116 (Ethanol)	85	65	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (272.3)
d	4-Amino-5-acetyl-2-phenyl- thiophen-3-carbonitril	176–178 (Ethanol)	68	82	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ OS (242.2)
e	4-Amino-5-benzoyl-2- phenyl-thiophen-3-car- bonitril	209–212 (Eisessig)	–	78	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ OS (304.3)
f	4-Amino-5-phenyl-thio- phen-2,4-dicarbonitril	159–162 (Ethanol)	–	61	C ₁₂ H ₇ N ₃ S (225.2)
g	4-Amino-5-nitro-2-phenyl- thiophen-3-carbonitril	225–227 (<i>n</i> -Propanol)	–	55	C ₁₁ H ₇ N ₃ O ₂ S (245.2)

^a Die Werte der Elementaranalyse (C, H, N, S) stimmen mit den angegebenen Summenformeln gut überein

^b Bezogen auf **1**

zeigt einige Beispiele und deren gute Übereinstimmung. Die aromatische Amino-
gruppe läßt sich außerdem durch Diazotierung und Azokopplung nachweisen.

Dagegen gelang es uns bisher nicht, **6** auf alternativem Wege mit Hilfe von
Kaliumselenocyanat herzustellen.

Experimenteller Teil

Kalium-(3-Amino-4-cyan-5-phenyl-thiophen-2)-carboxylat (**5 a**)

1.5 g 80proz. Thioglycolsäure (16 mmol) in 5 ml Ethanol wird mit 8 ml 2 n ethanolischer Kalilauge neutralisiert. Danach versetzt man unter Rühren und Wasserkühlung mit 10 mmol **1** in wenig Ethanol. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur versetzt man erneut mit 10 ml 2 n ethanolischer KOH und erhitzt 1 h unter Rückfluß. Nach Erkalten und beendeter Kristallisation saugt man ab. Schmp. 289–292 °C, Ausb. 86%.

3-Amino-4-cyan-5-phenyl-thiophen-2-carbonsäure (**5 a'**)

Eine wäßrige Lösung des Kaliumsalzes **4 a** in Wasser wird unter Kühlung schwach angesäuert (Tab. 2).

5-Aminothiophene **5 b–d** (Variante a)

Ein Gemisch von 1.9 g (10 mmol) **1**, 20 ml abs. Ethanol, 10 mmol α -Oxothiol **3** und 2.8 g (20 mmol) trockenem, gepulvertem Kaliumcarbonat wird 0.5 h bei Raumtemperatur und anschließend 0.5 h im siedenden Wasserbad gerührt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 50–80 ml Wasser. Bei der Darstellung von **5 b** wird unter Rühren und Eiskühlung 20 mmol Triethylamin zugetropft und 2 h bei Raumtemperatur belassen (Tab. 2).

Tabelle 3. Selenophene **6 a–g**

6	Produkt	Schmp. °C (umkrist.)	Ausb. (% d. Th.)	Summenformel (Molmasse) ^a
a	3-Amino-4-cyan-5-phenyl-selenophen-2-carbonsäureethyl-ester	111–112 (Nitromethan)	45	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ Se (319.2)
b	-carbonsäuremethyl-ester	142–143 (Ethanol)	56	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ Se (305.2)
c	5-Acetyl-4-amino-2-phenyl-selenophen-3-carbonitril	167–169 (Nitromethan)	35	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ OSe (289.2)
d	4-Amino-5-benzoyl-2-phenyl-selenophen-3-carbonitril	183–185 (Propanol)	39	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ OSe (351.3)
e	4-Amino-5-nitro-2-phenyl-selenophen-3-carbonitril	244–245 (Nitromethan)	42	C ₁₁ H ₇ N ₃ O ₂ Se (292.2)
f	4-Amino-5(p-nitrophenyl)-2-phenyl-selenophen-3-carbonitril	195–197 (Nitromethan)	32	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₂ Se (368.3)
g	3-Amino-5-phenyl-selenophen-2,4-dicarbonitril	201–203 (Propanol)	35	C ₁₂ H ₇ N ₃ Se (272.2)

^a Die Analysenwerte (C, H, N) stimmen mit den angegebenen Summenformeln gut überein

3-Aminothiophene 5c–g (Variante b)

Eine Lösung von 1.85 g $\text{Na}_2\text{S} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (11 mmol) in 10 ml Wasser versetzt man unter Eiskühlung und Rühren langsam mit 10 mmol **1** in 20 ml Ethanol. Nach 30 min werden unter Kühlung und Rühren 11 mmol des substituierten Chlormethans **4**, gelöst in wenig Ethanol, zugetropft. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur fügt man 1.4 g (10 mmol) Kaliumcarbonat hinzu und erhitzt 30 min unter Rückfluß. Für die Herstellung von **5g** wird 12 mmol Bromnitromethan bei -5 bis -15°C zugetropft und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Erkalten wird mit 80–100 ml Wasser verdünnt und abgesaugt (Tab. 2).

3-Amino-selenophene 6a–g

Eine Suspension von 1 g Selen (13 mg-Atom) in 15 ml abs. Ethanol wird unter Rühren und Kühlung im Eisbad portionsweise mit 1.2 g (30 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Etwa 10 min nach der Auflösung des Selens und Entfärbung tropft man unter gleichen Bedingungen 1.9 g (10 mmol) **1** in 8 ml abs. Ethanol zu. Anschließend wird ca. 10 min gewartet, ohne weitere Kühlung mit 6 g (44 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und unter Rühren 10 mmol Alkylierungsmittel **4**, gelöst in 5 ml abs. Ethanol, zugetropft, wobei die Temperatur 50°C nicht übersteigen soll. Nach der Zugabe von Bromnitromethan, *p*-Nitrobenzylchlorid oder Chloracetonitril wird bei Raumtemperatur, von Chloraceton bzw. Chloressigester bei 60°C und von Phenacylchlorid bei 80°C 0.5 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion und dem Erkalten rührt man in 100 ml Wasser ein und saugt nach einigem Stehen ab (Tab. 3). Für die Herstellung von **6b** verwendet man Methanol an Stelle von Ethanol.

Dank

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die finanzielle Unterstützung.

Literatur

- [1] Norris R. K. (1986) In: Gronowitz, S. (ed.) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 44/2. Wiley, New York, p. 631
- [2] Hartmann H., Liebscher J. (1984) *Synthesis*: 275
- [3] Gewalt K. (1980) *Chimia* **34**: 101
- [4] Schollberg K., Schäfer H., Gewalt K. (1983) *J. Prakt. Chem.* **325**: 876
- [5] Gewalt K., Hain U., Schindler E. (1981) DD-Pat. 146 952, *Chem. Abstr.* (1981) **95**: 150 416
- [6] Ah-Kow G., Paulmier C., Pasteur P. (1976) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 151
- [7] Gronowitz S., Westerlund C., Hörnfeldt A. B. (1975) *Acta Chem. Scand.* **B29**: 224
- [8] Schäfer H., Gewalt K., Hain U. (1982) DD-Pat. 157 911, *Chem. Abstr.* (1984) **101**: 193 660
- [9] Klayman D. L., Griffin T. S. (1973) *J. Am. Chem. Soc.* **95**: 197

Eingegangen 10. Juli 1991. Angenommen 26. August 1991