

STEREOCHEMISCHE ASPEKTE DER THIOACYL-CYANESSIGESTER THION- UND DITHIOESTER—VII¹

K. HARTKE und F. MEISSNER

Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität.
D-355 Marburg/Lahn

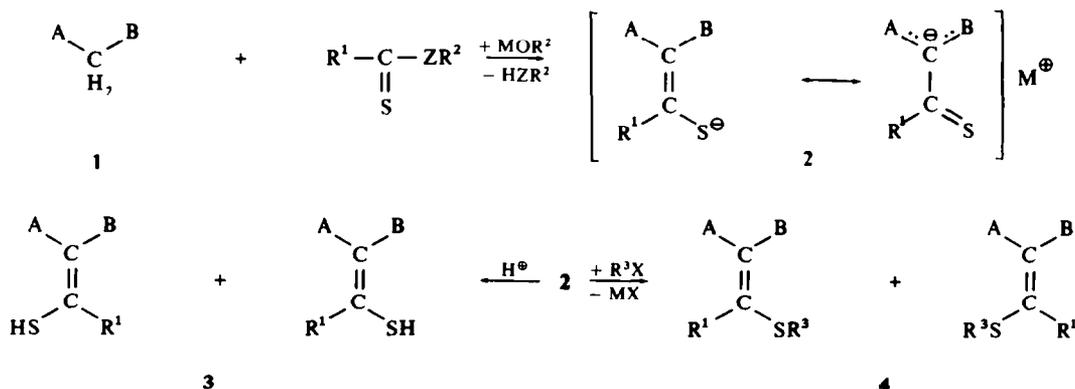
(Received in Germany 30 September 1971; Received in the UK for publication 19 October 1971)

Zusammenfassung—Kondensation von Cyanessigestern mit Dithio-, Thion- oder Xanthogensäureestern in Gegenwart von Kaliumalkoholat liefert die vornehmlich in der E-Konfiguration vorliegenden Kaliumsalze **5**. Bei den Thiolen **6** ist das durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisierte Z-Isomer **6 Z** thermodynamisch begünstigt, bei **6c** und **6d** tritt daneben eine tautomere Thioketoform auf. Die Thiole **6** lassen sich mit Diazomethan unter Konfigurationserhalt methylieren und liefern die Methylsulfide **10** in der thermodynamisch begünstigten Z-Form. Die Alkylierung der Kaliumsalze **5** unterliegt je nach eingesetztem Salz und Alkylierungsmittel entweder kinetischer oder thermodynamischer Kontrolle. Die Sulfide **13d** und **13e** cyclisieren unter Basenkatalyse zu einem Gemisch von 3-Hydroxythiophenen **15** und 3-Aminothiophenen **16**.

Abstract—Condensation of cyanoacetic esters with dithio, thiono or xanthogenic esters in the presence of potassium alkoxide leads to the potassium salts **5**, which exist mainly in the E-configuration. In the thiole series **6** the chelated Z-Isomers **6 Z** are thermodynamically more favoured; **6c** and **6d** establish an equilibrium with a tautomeric thioketo form. The thioles **6** react with diazomethane under retention of configuration to give the more stable Z-Isomers of the methyl sulfides **10**. Alkylation of the potassium salts (**5**) may be subject to kinetic or thermodynamic control, depending on the nature of the salt and alkylating reagent used. The sulfides **13d** and **13e** can be cyclised with base to form a mixture of the 3-hydroxythiophenes **15** and the 3-aminothiophenes **16**.

EINLEITUNG

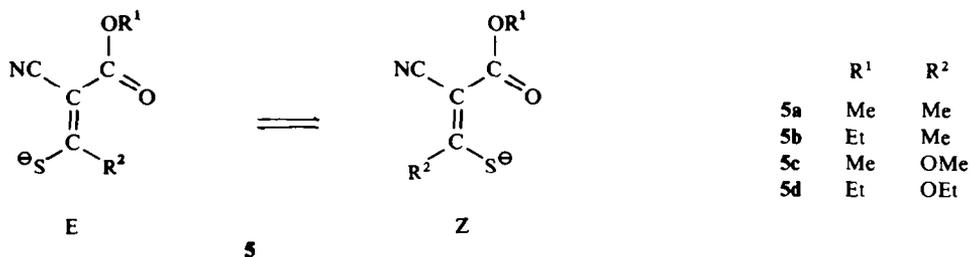
WIE IN VORANGEGANGENEN Arbeiten gezeigt wurde^{1a-d}, lassen sich aktive Methylengruppen (**1**) von Malonsäurederivaten (z. B. Malondinitril, Cyanessigester, Malonester, Cyanacetamid, Cyanthioacetamid u.a.) mit Thioncarbonsäure-, Dithiocarbonsäure-, Trithiokohlensäure- oder Xanthogensäureestern in wasserfreiem Alkohol unter Zusatz von 1 Mol Alkalialkoholat zu den Salzen **2** thioacylieren.



2 liefert beim Ansäuern die nicht immer beständigen Thiole **3** und reagiert mit Alkylierungsmitteln zu den Alkylsulfiden **4**. Falls $A \neq B$, sind für **2**, **3** und **4** geometrische Isomere denkbar. Wir haben diese Frage etwas eingehender an Beispielen der Thioacyl-cyanessigester untersucht und berichten nachstehend über unsere Ergebnisse.

Alkalisalze der Thioacyl-cyanessigester

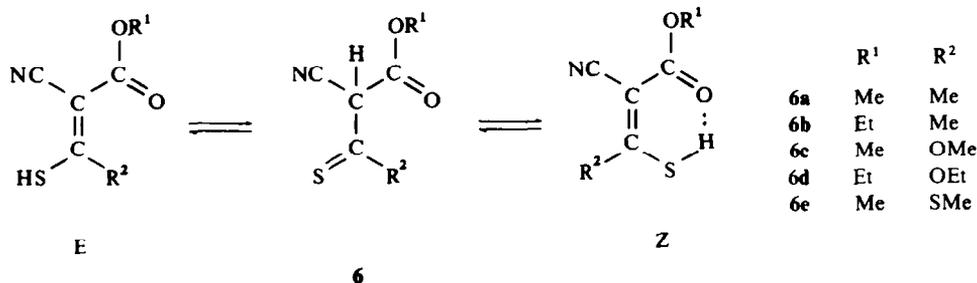
Die kristallinen Kaliumsalze **5a-d** scheiden sich bei der oben formulierten Kondensationsreaktion von Dithio- bzw. Thionessigester oder Xanthogensäureester mit Cyanessigestern relativ rein ab, wenn man möglichst wenig Lösungsmittel verwendet. Grössere Lösungsmittelvolumina führen zu stark rötlich verfärbten Produkten, die erst beim Einengen ausfallen und dann selbst durch häufiges Umkristallisieren kaum mehr zu reinigen sind.



Die in schwerem Wasser gelösten, analysenreinen Salze **5a-b** liegen nach NMR-spektroskopischer Aussage über 90% in der E-Konfiguration vor. Als verlässliches Kriterium dient die Lage des Resonanzsignals der C-Me-Gruppe ($\text{R}^2 = \text{Me}$): wegen des Anisotropieeffektes der benachbarten Carboxylgruppe erscheint letzteres für die Z-Form um 0.14 ppm zu höherem Feld verschoben (vgl. *Isomerenzuordnung*). Die energetische Begünstigung der E-Konfiguration ist verständlich, weil sie eine grössere räumliche Distanz zwischen den negativen Ladungsschwerpunkten am Schwefel und am Carboxylsauerstoff aufweist. Für **5c-d** erscheinen in NMR-Spektrum keine zusätzlichen Signale. Hieraus kann man folgern, dass das Gleichgewicht gänzlich auf Seiten der E-Form liegt. Andererseits lässt sich aber ebensowenig ausschliessen, dass in bezug auf die NMR-Zeitskala schnelle Rotation um die zentrale Doppelbindung erfolgt oder die Signale beider geometrischer Isomere dieselbe chemische Verschiebung aufweisen.

Thioacyl-cyanessigester

Beim Ansäuern der Kaliumsalze **5** scheiden sich die Thiole **6** in kristalliner Form ab. **6b** wurde schon früher beschrieben,^{1b} jedoch muss die dort gegebene Interpretation in einigen Punkten korrigiert und durch neue Beobachtungen wesentlich ergänzt werden.



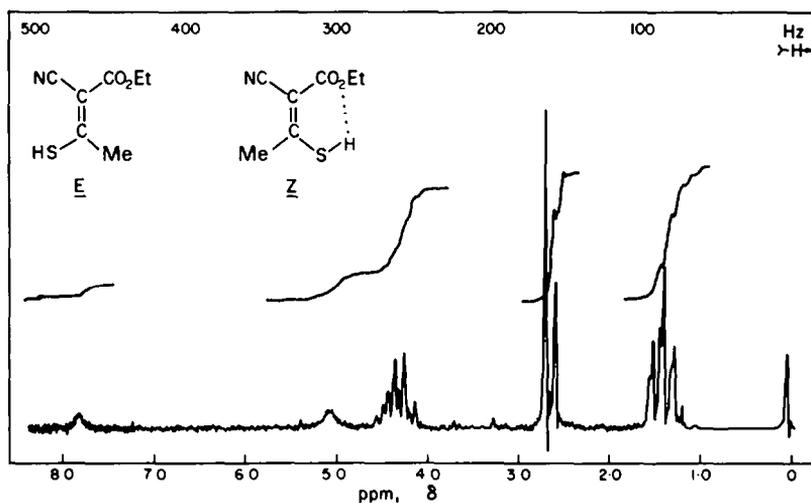
Thioacetyl-cyanessigester. Aus wässrigen Lösungen von **5a** oder **5b** fällt auf Zusatz starker Mineralsäuren unmittelbar ein Isomerengemisch der freien Thiole **6a** oder **6b** aus, in dem das thermodynamisch labilere E-Isomer zu etwa 70% dominiert. Die restlichen 30% stellen das durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisierte Z-Isomer dar. Die ebenfalls denkbare, tautomere Thioketoform tritt nicht in einer spektroskopisch nachweisbaren Konzentration auf. Somit bleibt bei einer schnellen Ausfällung des Thiols die bevorzugte Konfiguration der Kaliumsalze **5a** oder **5b** teilweise erhalten. Säuert man hingegen mit einer schwachen Säure (z. B. Essigsäure) an, so scheidet sich nach einigen Minuten unmittelbar das thermodynamische Gleichgewichtsgemisch aus etwa 10% E- und 90% Z-Form ab. Dieses Gleichgewicht stellt sich in polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Aceton sofort beim Auflösen der mit Mineralsäure ausgefällten Thiole ein. Selbst in kristalliner Phase beobachtet man beim Trocknen > 50° eine Umwandlung in das stabilere Z-Isomer.

So zeigt das NMR-Spektrum (vgl. Abb. 1a) von frisch mit Mineralsäure gefällttem und nur kurz auf einem Tonteller getrocknetem **6b** zwei Signale bzw. Signalgruppen für jede Protonensorte. Als Kriterium der Zuordnung zur E-Reihe dient neben dem C-Me-Signal bei niederem Feld ($\delta = 2.65$ ppm) auch das SH-Signal bei höherem Feld ($\delta = 5.01$ ppm). Nach ausführlichen Untersuchungen von Lawesson und Mitarb.² an verwandten Enthiolen erscheint das SH-Signal des nicht durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisierten Isomers erwartungsgemäss bei höherem Feld.² Im Gleichgewichtsgemisch (vgl. NMR Abb. 1b) ist der < 10-proz. E-Anteil nur noch andeutungsweise bei $\delta = 2.65$ ppm zu erkennen. Der Peak des chelatisierten SH-Protons liegt im Bereich von 7.8–8.0 ppm; er wandert mit steigender Konzentration der CDCl₃-Lösungen zu höherem Feld.

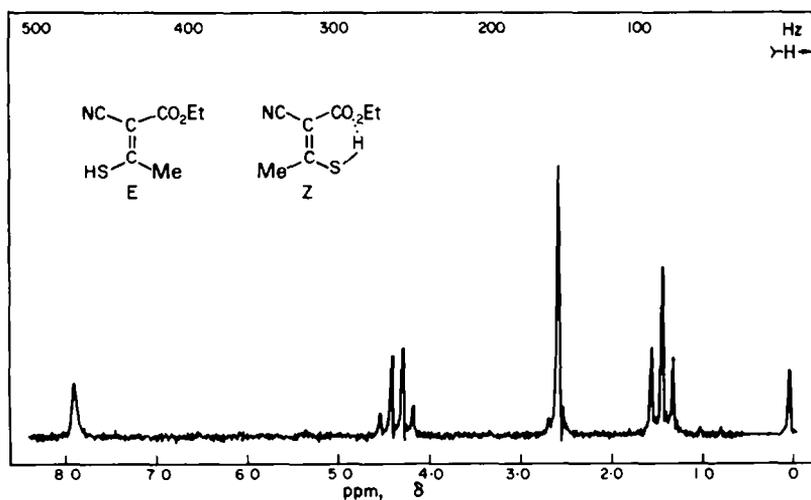
Im IR-Spektrum (für eine Abb. vgl. 1^b) besitzen die E-Isomere von **6a** und **6b** erwartungsgemäss die kurzwelligere Carbonylabsorption bei 1733 cm^{-1} (Z-Isomere $\nu_{\text{C=O}} 1715\text{ cm}^{-1}$) und eine zusätzliche Bande mittlerer Intensität bei 728 cm^{-1} . Von diagnostischem Wert ist ferner ein starker Peak um 1280 cm^{-1} , der für das E-Isomer bei 1271 cm^{-1} und für das Z-Isomer bei 1289 cm^{-1} erscheint.

Alkoxythioncarbonyl-cyanessigester. Ein abweichendes Verhalten zeigen die Thiole **6c** und **6d**. Hier beobachtet man ein von Temperatur und Lösungsmittel abhängiges Tautomerengleichgewicht zwischen dem chelatisierten Z-Isomer und der Thioketoform, während das E-Isomer nicht in spektroskopisch nachweisbaren Konzentrationen auftritt. Das von Chloroform befreite **6c** zeichnet sich im IR-Spektrum (KBr) durch eine nicht konjugierte Carbonylabsorption bei 1764 cm^{-1} aus, die im Verlaufe

von 24 Std. zugunsten einer konjugierten bei 1653 cm^{-1} nahezu verschwindet. Offenbar besitzt die aus Chloroform sich abscheidende Festsubstanz einen hohen Anteil der Thioenolform, die sich selbst im Kristall in die hier begünstigte Thioenolform umwandelt. Eine gesicherte Aussage gestatten wiederum die NMR-Spektren.



a mit Mineralsäure frisch gefällt



b E/Z-Gleichgewichtsgemisch

ABB 1. NMR-Spektrum (CDCl_3) des 3-Mercapto-3-methyl-2-äthoxy-carbonyl-acrylnitrils (6b)

Für 6c geht entsprechende Signalzuordnung aus Abb. 2 hervor. Das SH-Proton der Thioenolform lässt sich nur bei tieferen Temperaturen als sehr flacher Hügel zwischen 14 und 15 ppm sichtbar machen. Die Lage des CH-Signals der Thioenolform hängt von Temperatur und Lösungsmittel ab: es verschiebt sich mit fallender Temperatur und zunehmender Polarität des Lösungsmittels nach niederem Feld: z. B. 4:22 ppm

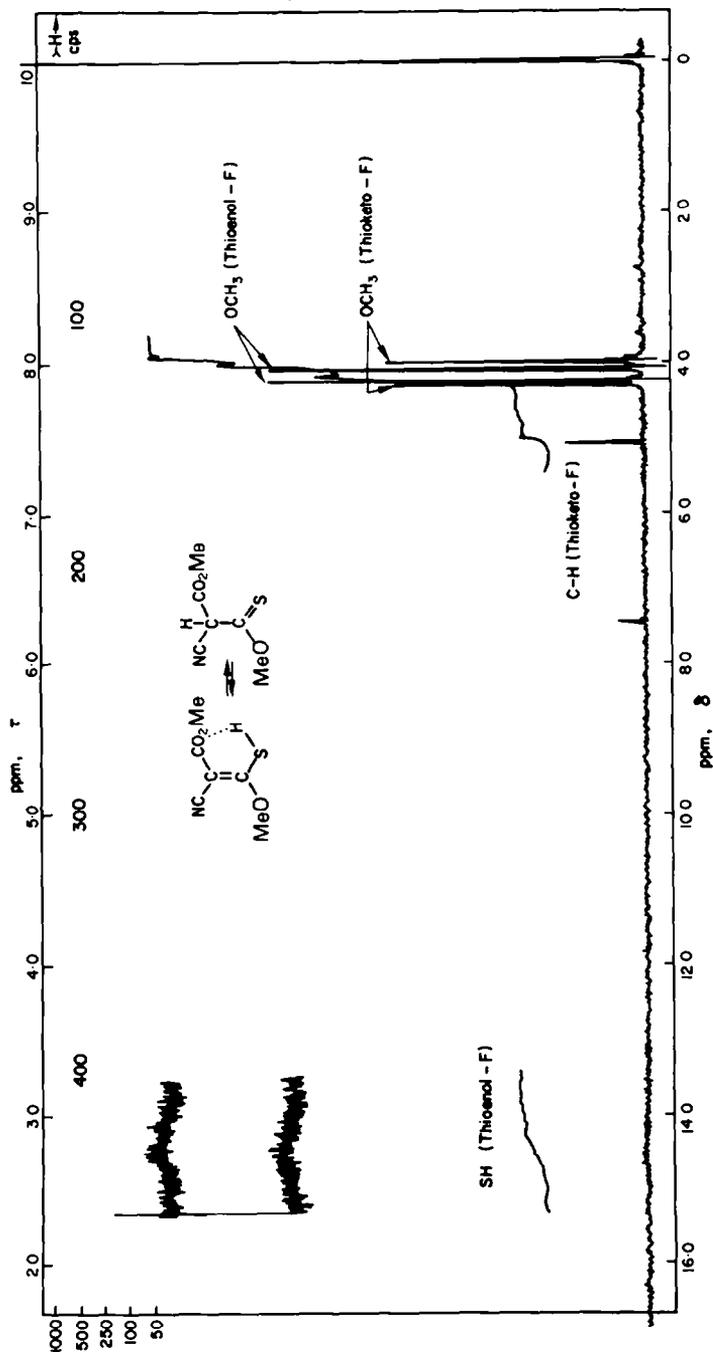


Abb 2. NMR-Spektrum (CDCl₃, - 22°) von 3-Methoxy-3-mercapto-2-methoxycarbonyl-acrylnitril (6c)

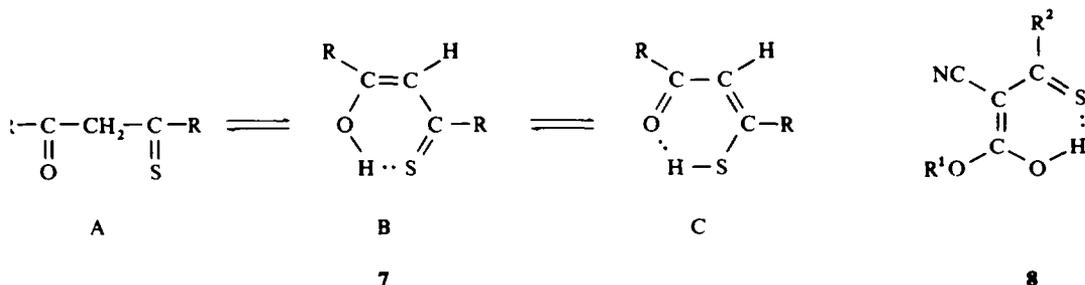
in Chloroform und 5.50 ppm in Aceton. Für die eindeutige Zuordnung dieses Signals war der Nachweis der ^{13}C -Satellitenkopplung entscheidend. Die in konzentrierten Lösungen von d_6 -Aceton gemessene Kopplungskonstante von $J_{13\text{C}-\text{H}} = 144$ Hz liegt grössenordnungsmässig in dem zu erwartenden Bereich.³

Auch die beobachtete Abhängigkeit des NMR-spektroskopisch ermittelten Tautomerengleichgewichtes (vgl. Tabelle 1) von Temperatur und Lösungsmittel bestätigt die vorstehende Isomerenzuordnung. So nimmt der Anteil der polareren Thio ketoform mit steigender Temperatur und wachsender Lösungsmittelpolarität zu.

TABELLE 1. TAUTOMERENGLEICHGEWICHT VON 3-METHOXY-3-MERCAPTO-2-METHOXYCARBONYL-ACRYLNITRIL (**6c**) NACH NMR-MESSUNGEN

Lösungsmittel	Temperatur	Thio ketoform	Thio enolform
d-Chloroform	-22°	40%	60%
d-Chloroform	+40°	40%	60%
d_6 -Aceton	-40°	90%	10%
d_6 -Aceton	+40°	90%	10%
Diphenyläther	+40°	60%	40%
Diphenyläther	+60°	80%	20%
Diphenyläther	+80°	90%	10%

Bei β -Thioxoketonen **7** wollen Klose und Mitarb.⁴ anstelle der sonst diskutierten Thio enolform⁵ **7c** das Vorliegen der Enolform **7b** nachgewiesen haben. Diese Frage stellt sich ebenfalls bei **6c** und **6d**, für dessen Chelat-Tautomer auch die Struktur **8** in Betracht gezogen werden könnte. Gegen **8** spricht eindeutig die im IR-Spektrum auftretende, konjugierte Carbonylbande bei 1764 cm^{-1} und die später diskutierte Umsetzung mit Diazomethan, die ausschliesslich S-methylierte Produkte liefert.

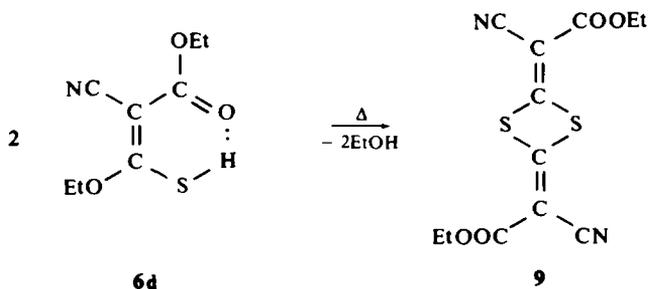


Alkylmercaptothioncarbonyl-cyanessigester. Das unerwartete Auftreten der Thio ketoform bei **6c** und **6d** veranlasste uns, das bereits von Gompper⁶ beschriebene 3-Mercapto-3-methylmercapto-2-methoxycarbonyl-acrylnitril **6e** NMR-spektroskopisch zu untersuchen. Hier beobachtet man in einer CDCl_3 -Lösung des frisch aus

dem Salz gefällten, noch feuchten Rohproduktes etwa 10% der E-Form. Die getrocknete Reinsubstanz besteht ausschliesslich aus dem chelatisierten Z-Isomer: $\delta = 2.70$ ppm (SMe): 3.90 ppm (OMe): 9.8 ppm (SH, breit).

Das Fehlen der tautomeren Thioketoform bei **6a**, **6b** und **6c** wird aus energetischen Überlegungen verständlich. Bei **6c** und **6d** beinhaltet die Thioketoform eine Thionester-Struktur, bei **6e** eine Dithioester-Struktur und bei **6a** sowie **6b** liegt ein reines Thioketon vor. Von diesen Strukturelementen besitzt der Thionester mit 17.4 Kcal/Mol die beste Resonanzstabilisierung, während für den Dithioester lediglich 8.6 Kcal/Mol berechnet wurden.^{7a}

Stabilisierungsreaktionen. Die Thioacyl-cyanessigester sind thermisch labile Verbindungen, die sich bei Raumtemperatur im Verlauf weniger Stunden bis Tage unter Dunkelfärbung zersetzen. Thioacyl-malondinitrile, denen die Möglichkeit zur Ausbildung einer stabilisierend wirkenden intramolekularen Wasserstoffbrücke fehlt, konnten bislang überhaupt nicht isoliert werden.^{1b} Das 3-Mercapto-3-methylmercapto-2-methoxycarbonyl-acrylnitril **6e** geht bei raschem Erhitzen in Methanol durch intermolekulare Schwefelübertragung in ein 1,2-Dithioliumsalz über.^{7b} Wir konnten am Beispiel von **6d** zeigen, dass die Alkoxythioncarbonyl-cyanessigester bei mehrstündigem Erwärmen unter Alkoholabspaltung Desaurine (z. B. **9**) bilden. Als weiteres Zersetzungsprodukt liess sich bei der Destillation von **6d** im Vorlauf Cyanessigsäureäthylester nachweisen.

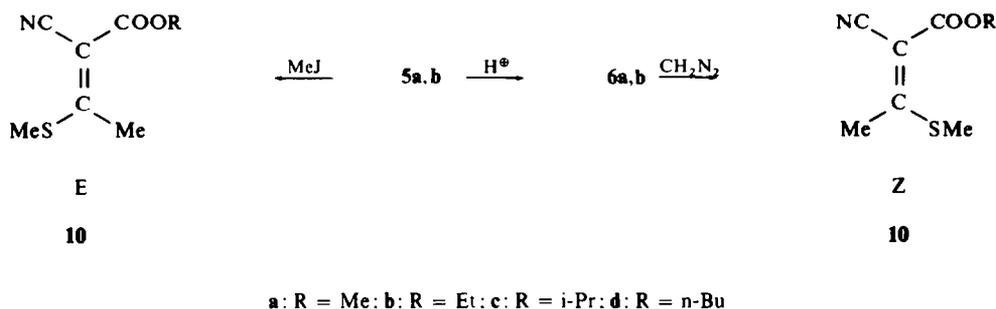


Im NMR-Spektrum von **9** sind lediglich die Banden einer OEt-Gruppe zu erkennen, während das IR-Spektrum erwartungsgemäss dem des 3-Mercapto-3-methyl-2-methoxycarbonyl-acrylnitrils (**6b**) ähnelt. Der zu **9** analoge Methylester ist bereits von Gompper und Töpfl⁶ aus dem Natriumsalz des Dithiocarboxy-cyanessigsäuremethylesters durch Einwirken von Phthalylchlorid dargestellt worden.

S-Alkylierte Thioacyl-cyanessigester

Darstellung der S-Methyl-Verbindungen. Alkyliert man die reinen Salze **5a** und **5b** mit MeJ, so entstehen in einer kinetisch kontrollierten Reaktion vornehmlich die E-Isomere **10**. Der etwa 5-proz. Z-Anteil in den Rohprodukten verliert sich beim Umkristallisieren. Andererseits lassen sich durch Umsetzung der Thiole **6a** und **6b** mit CH_2N_2 bei 0° in Äther gezielt die Z-Isomere **10** darstellen, wobei der E-Anteil etwa

5% beträgt. Vergleichbare Beispiele stereospezifischer Methylierungen von Enolen und Thioenolen mit Diazomethan wurden in der Literatur verschiedentlich beschrieben.⁸ Da E/Z-Isomerengemische der freien Thiole **6** in unpolaren Lösungsmitteln bei 0° laut NMR-Spektrum mehrere Stunden lang eine konstante Zusammensetzung behalten, die Methylierung mit Diazomethan jedoch in wenigen Minuten erfolgt und die Endprodukte nicht isomerisieren, sind die Voraussetzungen einer stereospezifischen Umsetzung erfüllt. Sie erlaubt bereits eine eindeutige Isomerenzuordnung. Um für vergleichende spektroskopische Untersuchungen weitere Beispiele



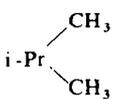
zu haben, wurden **10c** und **10d** durch Methylierung der entsprechenden Kaliumsalze gewonnen. Hierbei fällt ein E/Z-Gemisch im Verhältnis von ~60:40 an, das wir nicht in die reinen Isomere getrennt haben.

Isomerenzuordnung. Die chemische Beweisführung der Isomerenzuordnung durch gezielte Darstellung von **10aZ** und **10bZ** wird von den spektroskopischen Daten bestätigt und ergänzt. Im IR-Spektrum zeichnen sich die Z-Isomere der Methylsulfide **10** durch eine starke Bande zwischen ca. 1290–1280 cm⁻¹ aus, die bei den E-Isomeren im Bereich von ca. 1266–1258 cm⁻¹ erscheint. Ausführliche NMR-Untersuchungen haben gezeigt, dass die chemische Verschiebung der C—Me-Protonen als ein einfaches und sicheres Kriterium für die Zuordnung zur E- oder Z-Reihe herangezogen werden kann, vorausgesetzt, dass beide Isomere vorliegen.

Der Anisotropieeffekt der Alkoxy-carbonylgruppe bewirkt in α, β -ungesättigten Estern eine relativ konstante Verschiebungsdifferenz von 0,25 ppm zwischen *cis*- und *trans*-ständiger Me-Gruppe,^{8b,9} wobei das Signal des *cis*-Methyls bei tieferem Feld erscheint. Entsprechendes gilt für α, β -ungesättigte Nitrile, nur wird hier eine Differenz von 0,10 ppm angegeben.¹⁰ Besitzt eine α, β -ungesättigte Verbindung sowohl die COOR- als auch die CN-Gruppe am gleichen C-Atom der Doppelbindung, so sollten die zur Esterfunktion *cis*-ständigen β -Me-Protonen gegenüber den *trans*-ständigen um 0,15 ppm zu tieferem Feld verschoben sein. Dieser Wert stimmt gut mit den Messdaten überein (vgl. Tabelle 2). Die eindeutige Signalzuordnung zur C—Me- bzw. S—Me-Gruppe erfolgte jeweils durch Methylierung des betreffenden Kaliumsalzes mit d₃-MeJ.

Für die Isomerenzuordnung von α, β -ungesättigten Ketonen, Nitroverbindungen, Nitrilen und Carbonestern ist häufiger die chemische Verschiebungsdifferenz der β -Me-Protonen in CDCl₃ bzw. CCl₄ und Benzol ($\Delta = \delta\text{Me}_{\text{CDCl}_3} - \delta\text{Me}_{\text{Benzol}}$) herangezogen worden,¹¹ wobei in der Regel die zur polaren Gruppe *trans*-ständigen

TABELLE 2. NMR-DATEN UND DIPOLMOMENTE DER METHYLSULFIDE 10

10	R	in CDCl ₃		in C ₆ H ₆		Δ* [Hz]	Dipolmomente [Debye]	
		-Me [ppm]	-SMe	Me	-SMe [ppm]			
a	Me	E	2.72	2.59	2.29	1.86	18	/.
		Z	2.60	2.48	1.91	1.62		
b	Et	E	2.71	2.55	2.23	1.72	21	4.10 (C ₆ H ₆) 3.67 (C ₆ H ₆): 3.46 (CCl ₄)
		Z	2.58	2.45	2.20	1.97		
c	i-Pr 	E	2.70	2.55	2.25	1.77	20	/.
		Z	2.59	2.49	1.98	1.71		
d	n-Bu	E	2.71	2.54	2.42	2.11	8.4	/.
		Z	2.60	2.50	2.22	2.03		

Me-Protonen in benzolischer Lösung einer bevorzugten Abschirmung unterliegen. Ausnahmen beobachtete man bei konformativ beweglichen, α,β -ungesättigten Ketonen. Überträgt man diese Ergebnisse auf die S-Alkyl-thioacyl-cyanessigester **10**, so wäre zu erwarten, dass $\Delta_{Z\text{-Isomer}} > \Delta_{E\text{-Isomer}}$. Wie sich aus Tabelle 2 ablesen lässt, trifft diese Aussage für **10b** nicht zu. Als ein zuverlässigeres Kriterium erweist sich jedoch eine neu zu definierende Verschiebungsdifferenz Δ^* zwischen der Me- und der SMe-Gruppe

$$\Delta^* = (\delta\text{Me}_{\text{C}_6\text{H}_6} - \delta\text{SMe}_{\text{C}_6\text{H}_6}) - (\delta\text{Me}_{\text{CDCl}_3} - \delta\text{SMe}_{\text{CDCl}_3}),$$

für die stets gilt

$$\Delta_{E\text{-Isomer}}^* > \Delta_{Z\text{-Isomer}}^*$$

Wie Tabelle 2 zeigt, sind die Δ^* -Werte in der E-Reihe erheblich grösser als in der Z-Reihe. Diese Beobachtung wird aus der Molekülgeometrie mit einem positiven Zentrum am Schwefel und einem negativen Zentrum an dem Carbonylsauerstoff verständlich. Die π -Wolke des Benzols tritt mit dem positiven Zentrum in Wechselwirkung und wird von dem negativen abgestossen. Befinden sich beide in räumlicher Nähe wie im Z-Isomer, so wird das Benzol zur β -Me-Gruppe abgedrängt und schirmt diese vergleichsweise stärker ab als im E-Isomer.

Dipolmomente. Versuchen, die getroffene Isomerenzuordnung durch Dipolmomentmessungen zu ergänzen, war wenig Erfolg beschieden. Da weder die SMe- noch die COOR-Gruppe rotationssymmetrisch sind, kann nur eine Abschätzung des zu erwartenden Wertes aus den Gruppenmomenten erfolgen. Dieser Unsicherheitsfaktor verbietet in Anbetracht der geringen Differenz der Messwerte für **10bE** und **10bZ** eine gesicherte Aussage. Offensichtlich liegt die Carbonylgruppe beider Isomere bevorzugt in der *s-cis*-Konformation vor; andernfalls wären Dipolmomente oberhalb 6D zu erwarten gewesen.

Isomerisierung. Die isomeren Sulfide **10** können mehrere Stunden ohne nachweisbare thermische Isomerisierung in Xylol am Rückfluss erhitzt werden; auch beim Erwärmen in Hexachlorbutadien bis 190° zeigte sich im NMR-Spektrum kein Signal

des anderen Isomers. Diese Beobachtung steht mit kürzlich publizierten Messungen von Sandström und Wennerbeck¹² im Einklang, die am stärker polarisierten 3,3-Dimethylmercapto-2-methoxycarbonyl-acrylnitril in *o*-Dichlorbenzol für die Rotation um die zentrale Doppelbindung ein Aktivierungsenthalpie $\Delta G^\ddagger = 24.8$ Kcal/Mol ermittelten.

Eine chemische Isomerisierung unter Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichtes lässt sich relativ leicht durch Basenkatalyse erreichen, z. B. durch Zusatz von Alkoholat, Mercaptid, tertiärem Amin oder NaH in C_6H_6 . Unter weitgehender Vermeidung von Nebenreaktionen erfolgt die Isomerisierung in Gegenwart der zugehörigen Alkalisalze 5. Die katalytische Wirkung beruht bei den starken Basen wie NaH vermutlich auf einem Angriff an der β -Me-Gruppe unter intermediärer Bildung eines Carbanions, während gute Nucleophile wie Mercaptid sich wahrscheinlich vorübergehend an die Doppelbindung addieren. Trotz ihrer hohen Nucleophilie zeigten Jodidionen keine katalytische Wirkung.

Eine photochemische Isomerisierung mit abweichender Zusammensetzung vom thermodynamischen Gleichgewicht lässt sich durch UV-Bestrahlung erreichen. Hierbei kommt es allerdings zur partiellen Zersetzung der Substanz, so dass dieser Weg als synthetische Möglichkeit geringes Interesse besitzt. Er wurde jedoch zur sicheren Strukturzuordnung in den Fällen beschränkt, wo die Darstellung ausschliesslich zum thermodynamisch stabileren Isomer geführt hatte.

Thermodynamische Stabilität der E- und Z-Isomere. Das thermodynamische Gleichgewicht aller untersuchten S-alkylierten Thioacyl-cyanessigester 10 liegt weitgehend auf seiten des Z-Isomers. Diese Beobachtung überrascht zunächst, denn Kalottenmodelle lassen eine starke sterische Behinderung von Schwefel und Ester-carbonylgruppe im Z-Isomer erkennen. In der Regel folgt hieraus ein weniger ebener Bau mit einer im Vergleich zum E-Isomer kurzwelligeren C=O- und C=C-Valenzschwingung. Die Messdaten (vgl. Tabelle 3) zeigen jedoch das Gegenteil. Die

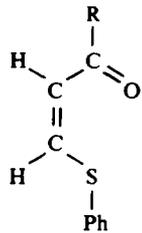
TABELLE 3. IR-VERGLEICH DER GEOMETRISCHEN ISOMERE VON 10a UND 10b

	E		Z	
$\nu_{C=O}$	1718 (10a)	1721 (10b)	1712 (10a)	1706 (10b)
$\nu_{C=C}$	1538 (10a)	1543 (10b)	1529	1513 (10a) 1515 (10b)

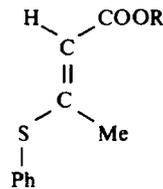
C=C-Absorption des Z-Isomers liegt sogar noch langwelliger als die des vergleichbaren Dinitrils, obwohl der σ_p -Wert der Estergruppe nach Hammett kleiner ist als der einer Nitrilgruppe.

Offenbar beruht die grössere thermodynamische Stabilität des sterisch behinderten Isomers auf einer verstärkten elektronischen Wechselwirkung zwischen Alkylmercapto- und Carbonylgruppe. Es ist denkbar, dass die räumliche Nähe von positivem Zentrum am Schwefel und negativem Zentrum am Carbonylsauerstoff eine stärkere Ladungsverschiebung induziert. Interessanterweise zeigen beide Isomere der zu **10** analogen Sauerstoffverbindungen im IR-Spektrum dieselbe C=C-Frequenz (1584 cm^{-1}): hier ist ausserdem das E-Isomer thermodynamisch begünstigt.^{10a}

Eine vergleichbare elektronische Wechselwirkung, die ebenfalls zur Stabilisierung des sterisch gehinderten Z-Isomers führt, ist bereits von Landini und Montanari¹³ am Beispiel der 3-Phenylmercaptovinylketone **11** postuliert worden. Nach Untersuchungen von Viehe^{14a} an 1,2-Dihalogenäthylenen oder Gardner und McGreer^{14b} an β -substituierten Acrylnitrilen und Acrylestern wird die Lage des thermodynamischen Gleichgewichtes der E/Z-Isomere entgegen den sterischen Erwartungen häufiger durch polare Wechselwirkungen *cis*-ständiger Substituenten bestimmt. Allerdings sind auch Gegenbeispiele bekannt wie die Sauerstoffanalogen zu den Sulfiden **10** oder wie der 3-Phenylmercapto-crotonsäureäthylester¹⁵ (**12**), bei denen die E-Isomere die grössere thermodynamische Stabilität besitzen.

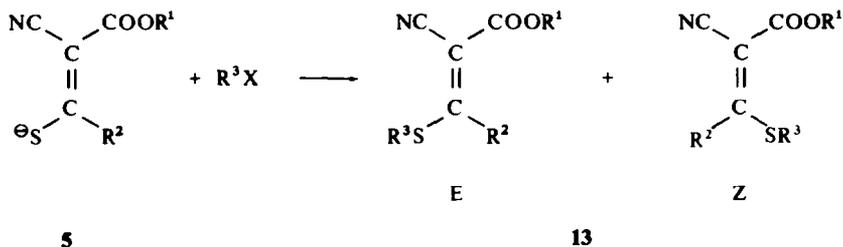


11



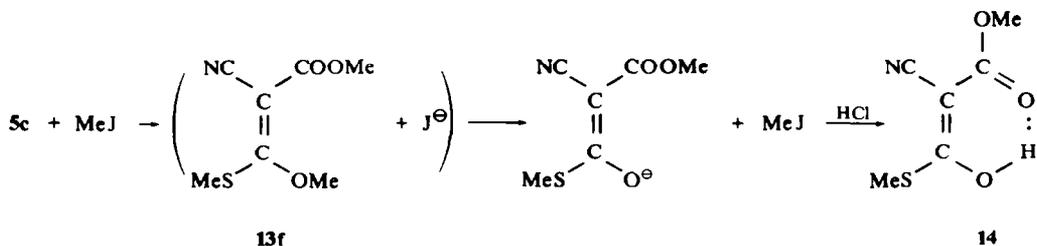
12

Thermodynamisch und kinetisch kontrollierte Alkylierungen. Da die Salze **5** gute Isomerisierungskatalysatoren für die Sulfide **10** darstellen, können nur solche Alkylierungen kinetisch gesteuert sein, die zeitlich schnell ablaufen. Andernfalls wird das gebildete Alkylsulfid von dem als Ausgangsmaterial eingesetzten Salz fortlaufend umgelagert, und man isoliert das dem thermodynamischen Gleichgewicht entsprechenden E/Z-Isomerengemisch. Zwischen beiden Extremen sind alle Zwischenstufen denkbar. Die Ergebnisse der Alkylierung von Kaliumsalzen verschiedener Thioacyl-cyanessigester mit unterschiedlichen Alkylierungsmitteln sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

TABELLE 4. ISOMERENZUSAMMENSETZUNG DER ALKYL-SULFIDE **13** BEI ALKYLIERUNG DER SALZE **5**

	R ¹	R ²	R ³	R ³ X	%E	%Z
13a	Et	Me	Et	EtJ EtCl	95 25	5 75
13b	Et	Me	Me-O-CH ₂	Me-O-CH ₂ -Cl	100	0
13c	Et	Me	Me-S-CH ₂	Me-S-CH ₂ -Cl	100	0
13d	Et	Me	EtOOC-CH ₂	EtOOC-CH ₂ -Br EtOOC-CH ₂ -Cl	38 8	62 92
13e	Et	Me	NC-CH ₂	NC-CH ₂ -Cl	0	100
13f	Me	OMe	Me	(MeO) ₂ SO ₂	10	90
13g	Et	OEt	Me	(MeO) ₂ SO ₂ MeJ	13 13	87 87

Entmethylierung durch Jodidionen. Die Salze **5c** und **5d** liefern auch bei Einsatz reaktiver Alkylierungsmittel ein Isomerenverhältnis für die Methylsulfide **13f** und **13g**, das dem thermodynamischen Gleichgewicht entspricht. Dasselbe Verhältnis wurde auch bei Methylierung der zugehörigen Thiole **6c** und **6d** mit CH₂N₂ beobachtet. **13f** ist nicht durch Methylierung von **5c** mit MeJ zugänglich. Hier erfolgt interessanterweise eine Spaltung des intermediär gebildeten Methylenoläthers **13f** durch die bei der Umsetzung entstehenden Jodidionen gemäss nachfolgendem Reaktionsschema. Nach dem Ansäuern der Reaktionslösung isoliert man in 80-proz. Ausbeute **14**, das laut spektroskopischen Daten ausschliesslich in der angegebenen Chelat-Struktur vorliegt.



Diese Spaltung lässt sich gut im NMR-Spektrum verfolgen, wenn man reines **13f** in deuteriertem MeOH mit Kaliumjodid versetzt. Bereits nach 30 Minuten sind die 3 ursprünglichen Methylsingulets weitgehend zurückgegangen, während sich die 3 neuen der Endprodukte gebildet haben. Da die Spaltung des analogen Äthylenoläthers **13g** langsamer abläuft, lässt sich dieser noch mit MeJ aus dem Salz **5d** darstellen.

Vergleichbare Enolätherspaltungen durch Jodidionen sind bereits in der Literatur beschrieben worden. So beobachteten Wheeler und Barnes¹⁶ die Umwandlung von Thioncarbaminsäurealkylester in Thiolcarbaminsäuremethylester mit MeJ. Auch hier erfolgt intermediär eine S-Methylierung und anschliessend eine O-Entalkylierung durch gebildete Jodidionen. Selbst Alkylthionester lassen sich in Alkylthioester überführen, wenn man ein hinreichend starkes Alkylierungsmittel wie Triäthyl-oxonium-tetrafluorborat einsetzt.¹⁷

Hydroxy- und Aminothiophene

Die Alkylsulfide **13d** und **13e** zeichnen sich durch eine am Schwefel gebundene, acide Methylengruppe aus und sollten unter Basenkatalyse nach Dieckmann oder Thorpe zu Thiophenen cyclisieren. Uns interessierte in diesem Zusammenhang, ob ein derartiger Ringschluss ohne vorherige Isomerisierung der Ausgangsstoffe erfolgt und somit als Kriterium der Isomerenzuordnung in der Reihe der Alkylsulfide **13** herangezogen werden kann. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

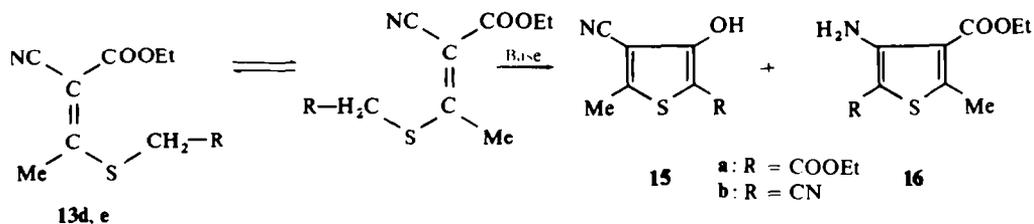


TABELLE 5. ERGEBNISSE DER CYCLISIERUNG DER ALKYL-SULFIDE **13d** UND **13e**

Ausgangsverbind.	Base	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Temp.	% 15	% 16
13d (E:Z = 8:92)	EtSNa	Äthanol	3 Tage	20°	25	39
	NaH	Benzol	5 Stdn.	20°	80	13
	N(Et) ₃	Benzol	6 Tage	75°	32	65
	HPP*	Benzol	5 Stdn.	20°	82	10
13e (100% Z)	N(CH ₃) ₃	Benzol	10 Stdn.	20°	3	95
	Hünigsche Base	Benzol	5 Stdn.	20°	40	41
	HPP*	Benzol	5 Stdn.	20°	33	36

*HPP = 2,3,4,6,7,8-Hexahydro-pyrrolo-[1,2-a]-pyrimidin

Eine Cyclisierung ohne jegliche Isomerisierung konnte in keinem Falle erreicht werden. Bei **13d** erfolgt die prozentual geringste Umlagerung mit NaH oder HPP in C₆H₆, das als wenig umlagerungsaktives Lösungsmittel beschrieben wurde.¹⁷ Bei

13e scheint die Cyclisierungsneigung der im thermodynamischen Gleichgewicht nicht einmal nachweisbaren E-Form besonders gross zu sein, so dass erstaunlicherweise unter Trimethylamin-Katalyse fast reines Aminothiophen entsteht.

Die geringe Zahl der untersuchten Beispiele erlaubt keine Aussagen über optimale Reaktionsbedingungen zur Synthese der 3-Hydroxy-thiophene **15** oder der 3-Amino-thiophene **16**. Sie zeigt jedoch eindeutig, dass die Struktur des gebildeten Thiophens keine Rückschlüsse auf die geometrische Konfiguration des Ausgangsmaterials **13** zulässt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Linströmblock bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren haben wir mit den Geräten 237 und 221 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen, die NMR-Spektren mit dem A-60-A und dem T-60 der Varian Associates (TMS als innerer Standard). Zur Bestimmung der Verschiebungsdifferenz Δ^* der β -Me-Protonen dienten 7–10proz. Lösungen. Die Dipolmomente wurden mit dem Dipolmeter 01 der Fa. Wissenschaftlich-Technische Werkstätten, Weilheim/Obb. ermittelt (Auswertung der Messdaten nach dem Verfahren von Guggenheim¹⁹ und Smith²⁰). Photochemische Isomerisierungen führten wir bei Raumtemperatur mit einer Niederdruckquecksilberlampe der Fa. Fritz Bauer an 0.5- bis 1-proz. Lösungen in C_6H_6 oder CCl_4 durch.

Darstellung der Alkalisalze 5 der Thioacyl-cyanessigester. Weg (a). Zu einer Lösung von 0.1 mol Kaliumalkoholat in höchstens 45 ml abs EtOH tropft man bei 0° unter intensivem Rühren 0.1 mol Cyanessigester und anschliessend 0.1 Mol Dithio-, Thion- oder Xanthogensäureester. Innerhalb von 2 Stdn. scheiden sich aus der vorübergehend klaren, schwach hellroten Lösung relativ reine Kristalle von **5** ab, die meist nach einmaligem Umkristallisieren aus dem im Cyanessigester gebundenen Alkohol analysenrein sind.

Weg (b). Zu einer Lösung von 0.1 mol Cyanessigester in wasserfreiem THF gibt man bei 0° unter intensivem Rühren anteilweise 0.1 mol NaH. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wird 0.1 Mol Dithio-, Thion- oder Xanthogensäureester zugeproft und wie unter (a) aufgearbeitet.

Besonders reine Alkalisalze **5** erhält man über die freien Thioenole **6**. Hierzu wird aus einer wässrigen Lösung von umkristallisiertem **5** durch Zusatz von 30-proz. Essigsäure **6** ausgefällt, abfiltriert, gewaschen, getrocknet, mit einer äquivalenten Menge Kaliumalkoholat in abs EtOH erneut in **5** übergeführt und nochmals umkristallisiert.

Kaliumsalz des 3-Mercapto-3-methyl-2-methoxycarbonyl-acrylnitrils (5a). Nach Weg (a) mit Dithioessigäthylester in MeOH als hellgelbe Kristalle in 92-proz. Ausb. NMR (D_2O) δ 2.63 (s, C-Me, Z-Form): 2.77 (s, C-Me, E-Form): 3.78 ppm (s, O-Me). ($KC_6H_6NO_2S$ (195.3). Ber.: C, 36.90; H, 3.09; N, 7.17. Gef.: C, 36.95; H, 3.06; N, 7.28%).

Kaliumsalz des 3-Mercapto-3-methyl-2-äthoxycarbonyl-acrylnitrils (5b). Nach Weg (a) mit Dithio- oder Thionessigsäureäthylester in EtOH als hellgelbe Kristalle in 93-proz. Ausb. NMR (D_2O) δ 1.28 (t, CH_2-CH_3), 2.63 (s, Me, Z-Form), 2.77 (s, Me, E-Form), 4.21 ppm (q, CH_2-CH_3). [$KC_7H_8NO_2S$ (209.3). Ber.: C, 40.16; H, 3.85; N, 6.69. Gef.: C, 39.54; H, 3.77; N, 6.68%].

Kaliumsalz des 3-Methoxy-3-mercapto-2-methoxycarbonyl-acrylnitrils (5c). Nach Weg (a) mit Xanthogensäuremethylester in MeOH als farblose Kristalle in 85-proz. Ausb. IR (KBr) 2195 ($C\equiv N$), 1652 ($C=O$), 1443 cm^{-1} ($C=C$). NMR (D_2O) δ 3.70 (s, COOMe), 4.07 ppm (s, COMe). [$KC_6H_6NO_3S$ (211.3). Ber.: C, 34.10; H, 2.86; N, 6.62. Gef.: C, 33.61; H, 2.52; N, 6.70%].

Kaliumsalz des 3-Äthoxy-3-mercapto-2-äthoxycarbonyl-acrylnitrils (5d). Nach Weg (a) mit Xanthogensäureäthylester in EtOH als farblose Kristalle in 86-proz. Ausb. [$KC_8H_{10}NO_3S$ (239.3). Ber.: C, 40.16; H, 4.21; N, 5.85. Gef.: C, 40.40; H, 4.45; N, 5.85%].

3-Mercapto-3-methyl-2-methoxycarbonyl-acrylnitril (6a). Weg (a) 19.5 g des reinen Kaliumsalzes **5a** werden in 50 ml Wasser gelöst und mit 20 ml 6N Salzsäure versetzt. Die ausfallenden, farblosen Kristalle (86% Ausb.) werden sofort abfiltriert und auf dem Tonteller kurz getrocknet. Laut NMR: $\sim 70\%$ E + 30% Z.

Weg (b) Man versetzt die wässrige Lösung von **5a** mit 20 ml 30-proz. Essigsäure und filtriert die nach einigen Minuten ausfallenden, farblosen Nadeln (94% Ausb.) ab. Sowohl das Rohprodukt als auch die aus Äther umkristallisierte, analysenreine Substanz (Schmp. 81°) besteht aus $\sim 10\%$ E + 90% Z. IR (KBr) 2558 (SH), 2222 ($C\equiv N$), 1718 ($C=O$), 1543 cm^{-1} ($C=O$). NMR (CCl_4) δ 2.55 (s, C-Me, Z-Form), 2.64 (s, C-Me, E-Form), 3.97 (s, O-Me, Z-Form), 3.83 (s, O-Me, E-Form), 7.8–8.0 (konzentrationsabhängig, s, SH, Z-Form), 5.08 ppm (s, SH, E-Form). [$C_6H_7NO_2S$ (157.2). Ber.: C, 45.85; H, 4.49; N, 8.91; S, 20.40. Gef.: C, 45.86; H, 4.53; N, 8.98; S, 20.79%].

3-Mercapto-3-methyl-2-äthoxycarbonyl-acrylnitril (**6b**).^{1b} Aus **5b** analog **6a** Weg (a): ~ 70% E + 30% Z; Weg (b): ~ 10% E + 90% Z. NMR vgl. Abb. 1.

3-Methoxy-3-mercapto-2-methoxycarbonyl-acrylnitril (**6c**). 21.1 g reines Kaliumsalz **5c** werden in 50 ml Wasser gelöst und mit 20 ml 6N Salzsäure versetzt. Die ausgefallene Substanz wird in CHCl₃ aufgenommen, dreimal mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen bei 20° vom Lösungsmittel befreit. Farblose, analysenreine Kristalle (93% Ausb.) vom Schmp. 48°. NMR vgl. Abb. 2. [C₆H₇NO₃S (173.2). Ber: C, 41.62; H, 4.07; N, 8.09. Gef: C, 41.65; H, 4.15; N, 7.87%].

3-Äthoxy-3-mercapto-2-äthoxycarbonyl-acrylnitril (**6d**). Aus **5d** analog **6c** Farblose Flüssigkeit (94% Ausb.) vom Kp 92°/0.2 Torr. NMR (CCl₄) δ ~ 1.2 (m, CH₂-CH₃), ~ 4.5 (m, CH₂-CH₃), 4.93 (s, CH), 13.5 ppm (s, SH). [C₈H₁₁NO₃S (201.2). Ber: C, 47.75; H, 5.51; N, 6.96. Gef: C, 47.70; H, 5.48; N, 7.29%].

2,4-Bis-(äthoxycarbonyl-cyan-methylen)-1,3-dithiacyclobutan (**9**). 20.1 g (0.1 Mol) **6d** werden 8 Stdn. auf 90° erhitzt, und die nach dem Abkühlen ausfallende Festsubstanz wird aus EtOH unter Aktivkohlezusatz umkristallisiert. Farblose Kristalle (68% Ausb.) vom Schmp. 162°. IR(KBr) 2232 (C≡N), 1701 (C=O), 1563 cm⁻¹ (C=C). NMR (CDCl₃) δ 1.40 (t, CH₂-CH₃), 4.42 ppm (q, CH₂-CH₃). [C₁₂H₁₀N₂O₄S₂ (310.3). Ber: C, 46.44; H, 3.25; N, 9.03; S, 20.67. Gef: C, 46.43; H, 3.18; N, 8.91; S, 20.77%].

3-Methylmercapto-3-methyl-2-methoxycarbonyl-acrylnitril (**10a**) Z-Isomer. 15.7 g (0.1 mol) **6a** werden in 50 ml Äther gelöst und bei 0° mit einer nicht getrockneten Lösung von 6.1 (0.15 mol) CH₂N₂ in 50 ml Äther versetzt. Anschließend lässt man 15 Min. bei Raumtemperatur stehen, zieht den Äther i. Vak. ab und kristallisiert den Rückstand (> 95% Z) aus MeOH um. Farblose Kristalle (96% Ausb.) vom Schmp. 104°. IR (KBr) 2217 (C≡N), 1712 (C=O), 1513 cm⁻¹ (C=C). NMR vgl. Tab. 2. [C₇H₉NO₂S (171.2). Ber: C, 49.10; H, 5.30; N, 8.18; S, 18.73. Gef: C, 49.02; H, 5.28; N, 7.89; S, 19.00%].

E-Isomer. 19.5 g (0.1 Mol) reines Kaliumsalz **5a** werden in 100 ml Aceton gelöst, mit 17g (0.12 Mol) MeJ versetzt und 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand (90.95% E) mehrmals aus MeOH umkristallisiert. Farblose Kristalle (90% Ausb.) vom Schmp. 108°. IR (KBr) 2220 (C≡N), 1718 (C=O), 1538 cm⁻¹ (C=C). NMR vgl. Tab. 2.

3-Methylmercapto-3-methyl-2-äthoxycarbonyl-acrylnitril (**10b**)^{1b} Z-Isomer. Analog zu (**10a**Z) aus **6b**. Farblose Kristalle (95% Ausb.) aus EtOH umkristallisiert vom Schmp. 55°. IR (KBr) 2217 (C≡N), 1706 (C=O), 1515 cm⁻¹ (C=C). NMR vgl. Tab. 2. E-Isomer Aus **5b** analog **10a** E. Das Rohprodukt (90–95% E) wird mehrmals aus EtOH umkristallisiert, wobei man die ausgefallenen, farblosen Kristalle gründlich mit Äther wäscht. 90% Ausb., Schmp. 131.5° IR(KBr) 2217 (C≡N), 1721 (C=O), 1543 cm⁻¹ (C=C). NMR vgl. Tab. 2.

3-Methylmercapto-3-methyl-2-isopropoxycarbonyl-acrylnitril (**10c**). 0.1 mol des aus Cyanessigsäure-isopropylester auf Weg (b). (allgem. Vorschrift für **5**) gewonnenen und aus Isopropylalkohol umkristallisierten Kaliumsalzes werden analog **10a**E methyliert. Farblose Kristalle (82% Ausb.) aus Isopropylalkohol vom Schmp. 36°. Isomerengemisch: 65% E + 35% Z. IR(KBr) 2220 (C≡N), 1720 u. 1712 (C=O), 1543 u. 1510 cm⁻¹ (C=C). NMR vgl. Tab. 2. [C₉H₁₃NO₂S (199.3). Ber: C, 54.25; H, 6.57; N, 7.03; S, 16.09. Gef: C, 54.59; H, 6.68; N, 7.04; S, 16.24%].

3-Methylmercapto-3-methyl-3-n-butoxycarbonyl-acrylnitril (**10d**). 0.1 mol des aus Cyanessigsäure-n-butylester auf Weg (b) (allgem. Vorschrift für **5**) gewonnenen Kaliumsalzes werden analog **10a**E methyliert. Farblose Flüssigkeit (70% Ausb.) vom Kp 140°/0.1 Torr. Isomerengemisch: 62% E + 38% Z. IR(KBr) 2217 (C≡N), 1720 u. 1710 (C=O), 1541 u. 1515 cm⁻¹ (C=C). NMR vgl. Tab. 2. [C₁₀H₁₅NO₂S (213.3). Ber: C, 56.30; H, 7.09; N, 6.57; S, 15.03. Gef: C, 56.71; H, 7.16; N, 6.46; S, 15.08%].

3-Äthylmercapto-3-methyl-2-äthoxycarbonyl-acrylnitril (**13a**). Weg (a) Aus **5b** analog **10a**E erhält man mit EtJ farblose Kristalle (93% Ausb.) als Isomerengemisch (95% E und 5% Z) vom Schmp. 56° (aus EtOH)

Weg (b). In eine Lösung von 20.9 g (0.1 mol) reinem Kaliumsalz **5b** in 100 ml EtOH wird bei 0° 7.8 g (0.12 mol) EtCl eingeleitet. Nach 3stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abgezogen der Rückstand mit CHCl₃/H₂O durchgeschüttelt und die getrocknete CHCl₃-Phase i. Vak. eingedampft. Farblose Flüssigkeit (92% Ausb.) vom Kp 108°/0.2 Torr als Isomerengemisch (25% E und 75% Z). IR (KBr) 2217 (C≡N), 1721 u. 1709 (C=O), 1538 u. 1515 cm⁻¹ (C=C). NMR (CCl₄) δ 2.55 (s, CMe, Z), 2.69 ppm (s, CMe, E). [C₉H₁₃NO₂S (199.3). Ber: C, 54.25; H, 6.57; N, 7.03. Gef: C, 53.83; H, 6.50; N, 6.81%].

3-Methoxy-methylmercapto-3-methyl-2-äthoxycarbonyl-acrylnitril (**13b**E). Zu einer Lösung von 20.9 g (0.1 mol) reinem Kaliumsalz **5b** in 100 ml abs THF werden bei 20° 9.6 g (0.12 Mol) frisch destillierter Chlordimethyläther getropft. Nach 30 Min. wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert. Farblose Kristalle (86% Ausb., 100% E) vom Schmp. 60°. IR (KBr) 2222 (C≡N), 1718 (C=O), 1541 cm⁻¹ (C=C). NMR (CCl₄) δ 2.80 (s, CMe), 3.45 (s, OMe), 5.05 ppm (s, SCH₂). [C₉H₁₃NO₃S (215.3). Ber: C, 50.22; H, 6.09; N, 6.51; S, 14.89. Gef: C, 50.38; H, 5.89; N, 6.30; S, 14.51%].

3-Methylmercapto-methylmercapto-3-methyl-2-äthoxycarbonylacrylnitril (13cE). Aus **5b** analog **13bE** mit frisch destilliertem Chlordimethylthioäther. Farblose Kristalle (84% Ausb., 100% E) vom Schmp. 37° (aus Toluol). IR (KBr) 2222 (C≡N), 1724 (C=O), 1541 cm⁻¹ (C=C). NMR (CCl₄) δ 2.31 (s, SMe), 2.77 (s, CMe), 4.11 ppm (s, SCH₂). [C₉H₁₃NO₂S₂ (231.3). Ber: C, 46.73; H, 5.67; N, 6.06; S, 27.73. Gef: C, 46.95; H, 5.58; N, 6.10; S, 28.19%].

3-Äthoxycarbonyl-methylmercapto-3-methyl-2-äthoxycarbonyl-acrylnitril (13d). Weg (a). 20.9 g (0.1 mol) reines Kaliumsalz **5b** werden in 100 ml Aceton gelöst mit 14.7 g (0.1 mol) Chloressigsäureäthylester versetzt und 5 Stdn. bei 20° stehengelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Auswaschen mit Wasser wird aus Ligroin umkristallisiert. Farblose Nadeln (92% Ausb., 92% Z und 8% E), die nach halbjähriger Lagerung in die reine Z-Form (Schmp. 87°) übergegangen sind. IR (KBr) 2222 (C≡N), 1733 (C=O), 1701 (C=O), 1522 cm⁻¹ (C=C). NMR (CCl₄) δ 2.60 (s, CMe), 3.70 ppm (s, SCH₂). [C₁₁H₁₃NO₄S (257.3). Ber: C, 51.34; H, 5.87; N, 5.44; S, 12.46. Gef: C, 51.24; H, 5.67; N, 5.33; S, 12.48%].

Weg (b). Analog Weg (a) mit 20.0 g (0.12 mol) Bromessigsäureäthylester erhält man 38% E und 62% Z (93% Ausb.). NMR (CCl₄, E-Isomer) δ 2.70 (s, CMe), 3.78 ppm (s, SCH₂).

3-Cyanmethyl-mercapto-3-methyl-2-äthoxycarbonyl-acrylnitril (13eZ). Aus **5b** analog **13d** mit 9.0 g (0.12 mol) Chloracetonitril erhält man unabhängig von Temperatur und Lösungsmittel reines Z-Isomer. Farblose Kristalle (90% Ausb.) vom Schmp. 99° (aus Äther). IR (KBr) 2257 u. 2227 (C≡N), 1712 (C=O), 1529 cm⁻¹ (C=C). NMR (CDCl₃) δ 1.37 (t, CH₂-CH₃), 2.75 (s, CMe), 3.71 (s, SCH₂), 4.35 ppm (q, CH₂-CH₃). [C₉H₁₀N₂O₂S (210.2). Ber: C, 51.42; H, 4.79; N, 13.33; S, 15.25. Gef: C, 51.23; H, 5.01; N, 13.46; S, 15.26%].

3-Methoxy-3-methylmercapto-2-methoxycarbonyl-acrylnitril (13f). Weg (a) 21.1 g (0.1 mol) Kaliumsalz **5c** werden in 75 ml Aceton gelöst, mit 15.1 g (0.12 mol) Dimethylsulfat versetzt und 1 Std. bei 20° stehengelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Auswaschen mit Wasser wird aus Toluol umkristallisiert. Farblose Kristalle (88% Ausb., 10% E und 90% Z) vom Schmp. 63°.

Weg (b) Aus 17.3 g (0.1 mol) **6c** in 50 ml Dioxan und 6.1 g (0.15 mol) CH₂N₂ in 50 ml Äther analog **10aZ** erhält man in 98% Ausb. ein Isomerengemisch gleicher Zusammensetzung wie auf Weg (a). IR (KBr) 2212 (C≡N), 1704 (C=O), 1511 cm⁻¹ C=C. NMR (CDCl₃) δ 2.38 (s, SMe, Z), 2.55 (s, SMe, E), 3.83 (s, COOMe), 4.18 (s, OMe, E), 4.39 ppm (s, OMe, Z). [C₇H₉NO₃S (187.2). Ber: C, 44.91; H, 4.85; N, 7.48; S, 17.38. Gef: C, 44.87; 4.62; N, 7.53; S, 16.99%].

3-Äthoxy-3-methylmercapto-2-äthoxycarbonyl-acrylnitril (13g). Aus 23.9 g (0.1 mol) Kaliumsalz **5d** und 0.1 mol Dimethylsulfat oder MeJ analog **11f**, Weg (a). Das als ölige Flüssigkeit anfallende Rohprodukt kristallisiert bei -50° in Äther. Farblose Kristalle (87% Ausb., 13% E und 87% Z) vom Schmp. 30°. IR (KBr) 2217 (C≡N), 1706 (C=O), 1497 cm⁻¹ (C=C). NMR (CDCl₃) δ 2.38 (s, CMe, Z), 2.51 ppm (s, CMe, E). [C₉H₁₃NO₃S (215.3). Ber: C, 50.22; H, 6.09; N, 6.51; S, 14.89. Gef: C, 50.26; H, 6.07; N, 6.45; S, 15.08%].

3-Hydroxy-3-methylmercapto-2-methoxycarbonyl-acrylnitril (14). Weg (a) Eine Lösung von 21.1 g (0.1 mol) des Kaliumsalzes **5c** in 50 ml Aceton wird mit 14.2 g (0.1 mol) MeJ 10 Stdn. bei 20° stehengelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels versetzt man den Rückstand mit wenig Wasser, säuert mit 20 ml 6N HCl an und schüttelt mit CHCl₃ aus. Farblose Kristalle (79% Ausb.) vom Schmp. 47° (aus Ligroin).

Weg (b). Aus 18.7 g (0.1 Mol) **13f** und 16.6 (0.1 Mol) Kaliumjodid in 100 ml MeOH analog Weg (a) in 82% Ausb. IR (KBr) 2217 (C≡N), 1642 (C=O), 1534 cm⁻¹ (C=C). NMR (CCl₄) δ 2.56 (s, SMe), 3.96 (s, OMe), 14.67 ppm (s, OH). [C₆H₇NO₃S (173.2). Ber: C, 41.62; H, 4.07; N, 8.09. Gef: C, 41.84; H, 3.99; N, 8.09%].

Darstellung der Hydroxythiophene 15 und Aminothiophene 16. 0.1 mol **13d** oder **13e** werden in 50 ml C₆H₆ (oder EtOH) mit 0.1 mol der in Tab. 4 angegebenen Base versetzt und die entsprechende Zeit stehengelassen. Dann schüttelt man mehrmals mit 20 ml Wasser durch, säuert die wässrigen Auszüge mit 20 ml 6N HCl an und filtriert die ausgefallenen Hydroxythiophene **15** ab oder extrahiert sie mehrmals mit CHCl₃. Die C₆H₆-Phase liefert nach Einengen die Aminothiophene **16**.

3-Hydroxy-5-methyl-2-äthoxycarbonyl-4-cyan-thiophen (15a). Aus EtOH Kristalle vom Schmp. 150° IR (KBr) 3289 (OH), 2232 (C≡N), 1689 cm⁻¹ C=O. [C₉H₉NO₃S (211.2). Ber: C, 51.18; H, 4.29; N, 6.63; S, 15.18. Gef: C, 51.49; H, 4.24; N, 6.50; S, 14.73%].

3-Hydroxy-5-methyl-2,4-dicyan-thiophen (15b). Aus EtOH Kristalle vom Schmp. 180–185° (Zers.). IR (KBr) 3106 (OH), 2232 cm⁻¹ (C≡N). [C₇H₄N₂OS (164.2). Ber: C, 51.20; H, 2.45; N, 17.06; S, 19.53. Gef: C, 51.75; H, 2.13; N, 17.54; S, 19.20%].

3-Amino-5-methyl-2,4-diäthoxycarbonyl-thiophen (16a). Aus EtOH Kristalle vom Schmp. 73°. IR (KBr)

3509, 3436 (NH₂), 1704 (C=O), 1661, 1595 cm⁻¹ [C₁₁H₁₅NO₄S (257.3). Ber.: C, 51.34; H, 5.88; N, 5.45; S, 12.46. Gef.: C, 51.17; H, 5.87; N, 5.47; S, 12.51%].

3-Amino-5-methyl-4-äthoxycarbonyl-2-cyan-thiophen (16b). Aus EtOH Kristalle vom Schmp. 186°. IR (KBr) 3448, 3356 (NH₂), 2208 (C≡N), 1701 (C=O), 1618 (NH₂), 1563 cm⁻¹. [C₉H₁₀N₂O₂S (210.2). Ber.: C, 51.42; H, 4.76; N, 13.33; S, 15.25. Gef.: C, 51.06; H, 4.84; N, 13.30; S, 15.25%].

Danksagung— Für die Unterstützung dieser Arbeiten bedanken wir uns bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie.

LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ a I—K. Hartke und L. Peshkar, *Angew. Chem.* **79**, 56 (1967);
- b II—K. Hartke und L. Peshkar, *Arch. Pharm.* **301**, 601 (1968);
- c III—K. Hartke und L. Peshkar, *Ibid.* **301**, 611 (1968);
- d IV—K. Hartke und L. Peshkar, *Pharm. Zentralhalle* **107**, 348 (1968);
- e V—K. Hartke und B. Seib, *Arch. Pharm.* **303**, 625 (1970);
- f VI—K. Hartke und B. Seib, *Pharmazie* **25**, 517 (1970)
- ² a F. Duus und S.-O. Lawesson, *Arkiv Kemi* **29**, 127 (1968);
- b F. Duus, P. Jakobsen und S.-O. Lawesson, *Tetrahedron* **24**, 5323 (1968);
- c F. Duus, E. B. Pedersen und S.-O. Lawesson, *Ibid.* **25**, 5703 (1969)
- ³ H. Suhr, *Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie*, S. 270, Springer-Verlag, Berlin (1965)
- ⁴ a G. Klose, Ph. Thomas, E. Uhlemann und J. Märki, *Tetrahedron* **22**, 2695 (1966);
- b K. Arnold, G. Klose, P. H. Thomas und E. Uhlemann, *Ibid.* **25**, 2957 (1969)
- ⁵ Vgl. gegenteilige Aussagen unter (2a)
- ⁶ R. Gompper und W. Töpfl, *Chem. Ber.* **95**, 2861 (1962)
- ⁷ a M. J. Janssen in *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, Herausg. S. Patai, S. 709, Interscience-Publishers, London (1969);
- b K. Gewald, *Chem. Ber.* **101**, 383 (1968)
- ⁸ a B. Eistert, F. Arndt, L. Loewe und E. Ayca, *Chem. Ber.* **84**, 156 (1951);
- b L. M. Jackman und R. H. Wiley, *J. Chem. Soc.* 2886 (1960);
- c D. T. Witiak und M. C. Lu, *J. Org. Chem.* **33**, 4451 (1968)
- ⁹ L. M. Jackman und S. Sternhell, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, 2. Aufl. S. 91, Pergamon Press, Oxford (1969)
- ¹⁰ a T. Hayashi, I. Hori, H. Baba, H. Midorikawa, *J. Org. Chem.* **30**, 695 (1965);
- b G. S. Reddy, J. H. Goldstein und L. Mandell, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1300 (1961);
- c A. D. Cross und I. T. Harrison, *Ibid.* **85**, 3223 (1963)
- ¹¹ a C. J. Timmons, *Chem. Comm.* 576 (1965);
- b J. Ronayne und D. H. Williams, *J. Chem. Soc. (C)* 2642 (1967)
- ¹² J. Sandström und I. Wennerbeck, *Acta Chem. Scand.* **24**, 1191 (1970)
- ¹³ D. Landini und T. Montanari, *Chem. Comm.* 180 (1967)
- ¹⁴ a H. G. Viehe, *Chem. Ber.* **93**, 1697 (1960);
- b D. V. Gardner und D. E. McGreer, *Can. J. Chem.* **48**, 2104, 2110 (1970)
- ¹⁵ J. S. Pizey und W. E. Truce, *J. Chem. Soc.* 865 (1964)
- ¹⁶ H. L. Wheeler und B. Barnes, *Amer. Chem. J.* **22**, 141 (1899) und **24**, 60, 424 (1900)
- ¹⁷ T. Oishi, M. Mori und Y. Ban, *Tetrahedron Letters* 1777 (1971)
- ¹⁸ Z. Rappoport, Ch. Degani und S. Patai, *J. Chem. Soc.* 4513 (1963)
- ¹⁹ E. A. Guggenheim, *Trans. Faraday Soc.* **45**, 714 (1949); **47**, 573 (1951)
- ²⁰ I. W. Smith, *Ibid.* **46**, 394 (1950)