Arch. Pharm. (Weinheim) *311*, 679–691 (1978)

Heinz Paul und Heinz Migulla

Einige Thienylanaloge des Amidinomycins

Aus der Sektion Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin
(Eingegangen am 26. August 1977)

Es werden die Thiophen-, 4- und 5-Nitrothiophen-, 4- und 5-Aminothiophen-, sowie die 4- und 5-Isopropylaminothiophen-heterologen des Amidinomycins nach der Methode von *Pinner* im Hinblick auf eine antivirale Aktivität synthetisiert. Unter den erhaltenen Substanzen finden sich keine Vertreter mit signifikant antiviraler Wirkung (Plaque-Diffusionshemmtest).

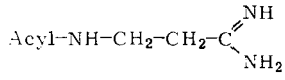
Some Thienyl Analogues of Amidinomycin

Heterologues of amidinomycin with thiophene, 4- and 5-nitrothiophene, 4- and 5-aminothiophene, and 4- and 5-isopropylaminothiophene were synthesized by *Pinner*'s method in an attempt to obtain compounds with antiviral activity. None of the synthesized substances showed significant activity (agar diffusion plaque inhibition test).

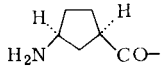
Eine Gruppe von biologisch aktiven Naturstoffen weist die β-Acylaminopropionamidin-Struktur auf. Bekannte Vertreter sind Amidinomycin[1–5], Noformycin[6], Netropsin (Congocidin)[7–12] und das Distamycin[13,14], die durch verschiedene Acylgruppen charakterisiert sind.

1 S. Nakamura, K. Karasawa, N. Tanaka, H. Yonehara und H. Umezawa, J. Antibiot. Ser. A *13* 362 (1960).
2 S. Nakamura, Chem. Pharm. Bull. *9*, 641 (1961).
3 S. Nakamura, K. Karasawa, H. Yonehara, N. Tanaka und H. Umezawa, J. Antibiot., Ser. A *14*, 103 (1961).
4 H. Paul, H. Berger, H. Boeden und G. Hilgetag, Arch. Pharm. (Weinheim) *301*, 512 (1968).
5 J. Katsube, Chem. Pharm. Bull. *16*, 232 (1968).
6 R. Peck, H. Shafer und F. Wolf, U. S. 2 804 463 (1957); C. A. *52*, 8474 d (1958).
7 A. Finlay, F. Hochstein, B. Sobin und F. Murphi, J. Am. Chem. Soc. *73*, 341 (1951).
8 S. Nakamura, H. Yonehara und H. Umezawa, J. Antibiot. Ser. A *17*, 220 (1964).
9 K. Watanabe, J. Antibiot., Ser. A *9*, 102 (1956).
10 M. Julia und N. Préau-Joseph, Bull. Soc. Chim. Fr. *1967*, 4348.
11 C. Waller, C. Wolf, W. Stein und B. Hutchings, J. Am. Chem. Soc. *79*, 1265 (1957).
12 M. Julia und N. Préau-Joseph, C. R. Acad. Sci. *257*, 1115 (1963).
13 F. Arcamone, S. Penco, P. Orezzi, V. Nicobella und A. Pirelli, Nature [London] *203*, 1064 (1964).
14 S. Penko, S. Redaelli und F. Arcamone, Gazz. Chim. Ital. *97*, 1110 (1967).

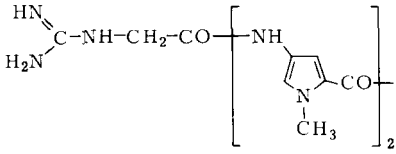
©Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1978



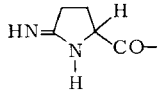
Acyl =



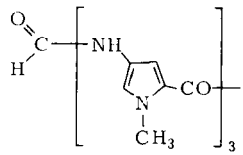
Amidinomycin



Netropsin



Noformycin



Distamycin A

Bereits 1968 haben *Jones* und *Wooldridge*[15] das antiviral und trypanozid wirksame Netropsin variiert, um seine Toxizität zu senken. Hierbei wurde die N-Methylpyrrol-Struktur u. a. durch den Thien-2,5-diyl-Rest ersetzt.

Wir haben jetzt einige Thiophen-Heterologe des Amidinomycins dargestellt, unter denen allerdings nur Verbindungen mit einer schwachen antiviralen Wirkung gefunden wurden[17].

1. β-[Thenoyl-(2)-amino]-propionamidinhydrochlorid (6c) sowie β-[4 und 5-Nitrothenoyl-(2)-amino]-propionamidin-hydrochloride (6a, b)

Thiophen wurde nach *Vilsmeier*[16] in den Thiophen-2-aldehyd und weiter in das 2-Cyanthiophen (**1c**)[18] überführt, das sich sauer zur Thiophen-2-carbonsäure (**2c**) verseifen läßt. Wie wir fanden, ist diese Säure auch durch Oxidation des Thiophen-2-aldehyds mit Silberoxid (Ag_2O_2) in wäßrigem Alkali analog *Thomason* und *Kubler*[19] in reiner Form gut zugänglich.

Das Thiophen-2-carbonsäurechlorid (**3c**) wird mit zwei Äquivalenten β-Aminopropionitril zum β-Cyanäthylamid **4c** umgesetzt und dieses günstig mit überschüssiger,

15 D. Jones und K. Wooldridge, J. Chem. Soc. C *1968*, 550.

16 A. W. Weston und R. J. Michaels jr., J. Am. Chem. Soc. *72*, 1422 (1950); Org. Synth. *31*, 108 (1951).

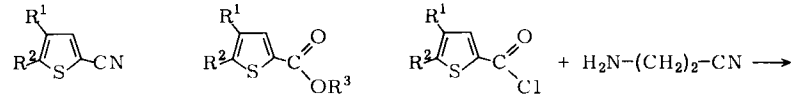
17 Für die Durchführung des Plaque-Diffusionshemmtestes haben wir Frau Dr. *Marion Tonew*, Akademie der Wissenschaften der DDR – Zentralinstitut f. Mikrobiologie u. Experimentelle Therapie, Jena, sowie Herrn Dr. *K. Waschke*, Humboldt-Universität, Berlin, zu danken.

18 P. Theus, W. Weuffen und H. Tiedt, Arch. Pharm. (Weinheim) *301*, 139 (1968).

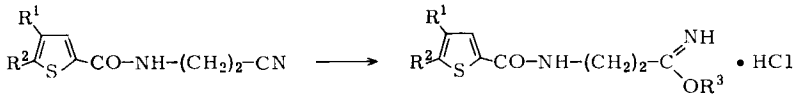
19 S. C. Thomason und D. G. Kubler, J. Chem. Educ. *45*, 546 (1968).

trockener äthanol. Salzsäure in das hygroskopische Imidsäureesterhydrochlorid **5c** überführt. **5c** wird mit Äther gefällt, von Salzsäure befreit und als Rohprodukt mit äthanol. Ammoniaklösung zum Amidinhydrochlorid **6c** umgesetzt, das durch Umkristallisieren aus wenig absol. Äthanol rein erhalten wird.

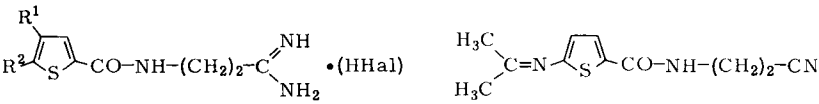
Unter den literaturbekannten Verfahren zur Darstellung von 4- und 5-Nitrothiophen-2-carbonsäure (**2a, b**)[20,21] ist die Nitrierung von 2-Cyanthiophen nach *Reynaud* und *Delaby*[22] in Acetanhydrid mit rauchender Salpetersäure geeignet, ein Gemisch der beiden isomeren Nitrile **1a, b** im Verhältnis 4 : 1 zu liefern. Durch kontinuierliche Extraktion mit Petroläther läßt sich hierbei die Ausbeute am 5-Nitroprodukt **1b** erheblich steigern. Die sauren Verseifungen von **1a** und **1b** liefern die 4- und 5-Nitrothiophen-2-carbonsäuren (**2a, b**), die mit Thionylchlorid in die Säurechloride **3a, b** überführt werden. Umsetzungen mit β-Aminopropionitril führen zu den 4- und 5-Nitrothiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amiden (**4a, b**), die nach der Methode von *Pinner*[23] über die Imidsäureäthylesterhydrochloride **5a, b** zu den β-[4- sowie 5-Nitrothenoyl-(2)-amino]-propionamidin-hydrochloriden (**6a, b**) umgewandelt werden.



1a-c **2a-c, 7a, b** **8a, b, 9a, b** **10a, b** **3a-c, 11a, b**



4a-c, 12, 16a, b, 17, 20a, b **5a-c, 13, 18a, b** **21a, b** / HCl



6a-c/ HCl, **14, 15**/ 2 HBr, **19**/ HCl **22a, b** / HCl

23

20 I. J. Rinkes, Rec. Trav. Chim Pays-Bas *51*, 1134 (1932).
21 P. Fournari und J. P. Chane, Bull. Soc. Chim. Fr. *1963*, 479.
22 P. Reynaud und R. Delaby, Bull. Soc. Chim. Fr. *1955*, 1614.
23 A. Pinner, Die Imidoäther und ihre Derivate, Verlag R. Oppenheim, Berlin 1892.

R^1	R^2	R^3	
NO_2	H	–	**1a, 3a, 4a, 6a**
H	NO_2	–	**1b, 3b, 4b, 6b**
H	H	–	**1c, 3c, 4c, 6c**
NO_2	H	H	**2a**
H	NO_2	H	**2b**
H	H	H	**2c**
NO_2	H	C_2H_5	**5a, 7a**
H	NO_2	C_2H_5	**5b, 7b**
H	H	C_2H_5	**5c**
NH_2	H	C_2H_5	**8a**
H	NH_2	C_2H_5	**8b**
$(p\text{-Tos})_2N$	H	C_2H_5	**9a**
H	$(p\text{-Tos})_2N$	C_2H_5	**9b**
p-TosNH	H	H	**10a**
H	p-TosNH	H	**10b**
p-TosNH	H	–	**11a, 12, 14**
H	p-TosNH	–	**11b**
p-TosNH	H	C_2H_5	**13**
NH_2	H	–	**15, 16a**
H	NH_2	–	**16b, 19**
H	$(p\text{-Tos})_2N$	–	**17**
NH_2	H	CH_3	**18a**
H	NH_2	CH_3	**18b**
i-C_3H_7NH	H	–	**20a, 22a**
H	i-C_3H_7NH	–	**20b, 22b**
i-C_3H_7NH	H	CH_3	**21a**
H	i-C_3H_7NH	CH_3	**21b**

Das 5-Nitrothiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amid (**4b**) sowie das entsprechende Amidin **6b** sind von *Jones* und *Wooldridge*[15] in ähnlicher Weise dargestellt worden, wobei jedoch die im exp. Teil beschriebenen Varianten Vorteile bieten.

2. β-[4- und 5-Aminothenoyl-(2)-amino]-propionamidin-hydrohalogenide (15, 19)

Die Synthese der Amidine **15** und **19** erscheint insofern problematisch, als es sich bei Aminothiophenen häufig um recht unbeständige Verbindungen handelt.

2-Aminothiophen ist als labile, nur unter völligem Sauerstoffausschluß einige Tage haltbare Verbindung beschrieben[24]. Freie 4- bzw. 5-Aminothiophen-2-carbonsäuren sind unbekannt, jedoch lassen sich ihre Ester oder Amide durch Reduktion aus den entsprechenden Nitroderivaten erhalten. So fand *Dann*[25] im amalgamierten

24 W. Steinkopf, Justus Liebigs Ann. Chem. *403*, 17 (1914).
25 O. Dann, Chem. Ber. *76*, 419 (1943).

Aluminium ein Reagens, um den 5-Aminothiophen-2-carbonsäureäthylester darzustellen. *Sy* und *de Malleray*[26] benutzten dazu Zinn(II)-chlorid in Salzsäure, und von *Jones* und *Wooldridge*[15] wurden Nitrothiophencarbonsäureamide mit Eisen(II)-sulfat in wäßriger Bariumhydroxidlösung zu den entsprechenden Aminothiophencarbonsäureamiden reduziert.

Bereits *Steinkopf* und *Müller*[27] haben ein Gemisch von Nitrothiophen-2-carbonsäuren mit Zinn und Salzsäure reduziert und ein Zinn-Doppelsalz gewonnen. Wir erhielten durch gleichartige Reduktionen der 4- und 5-Nitrothiophen-2-carbonsäuren die entsprechenden Doppelsalze. Allerdings gelang es nicht, über diese Salze die freien Aminosäuren oder ihre tosylierten Derivate zu isolieren. Auch schlug der Versuch fehl, den von *Campaigne* und *Archer*[28] beschriebenen 5-Acetaminothiophen-2-aldehyd analog zum unsubstituierten Aldehyd mit Silberoxid zur Carbonsäure zu oxidieren.

Dagegen ließen sich die Äthylester der Nitrosäuren **7a, b** nach *Dann*[25] mit Aluminiumamalgam glatt zu den Aminosäureäthylestern **8a, b** reduzieren und durch erschöpfende Extraktion mit Äther in guten Ausbeuten aus dem Aluminiumoxid entfernen. Um der Instabilität der 4- und 5-Aminothiophencarbonsäuren zu begegnen, wurden die Ester nach dem Einengen ihrer ätherischen Lösungen direkt mit p-Toluolsulfochlorid in Gegenwart von Triäthylamin als Protonenakzeptor umgesetzt. Die Tosylierungen von **8a, b** erschienen uns besonders geeignet, die alkalische Esterverseifung und die bei der Darstellung der Amidine **6a–c** mit Erfolg praktizierte Reaktionsfolge zu ermöglichen. Die anschließende Entfernung der Tosylschutzgruppe gelingt mit Bromwasserstoff in Eisessig[29].

Beide Aminosäureäthylester **8a, b** werden dabei stets doppelt tosyliert, was durch das Fehlen der NH-Absorptionsbanden in den IR-Spektren belegt wird. Die Carbonylgruppen absorbieren bei 1720 cm^{-1}. Der 4-Bis-(p-tosyl)-aminothiophen-2-carbonsäureäthylester **(9a)** und der 5-Bis-(p-tosyl)-aminothiophen-2-carbonsäureäthylester **(9b)** lassen sich vorteilhaft mit 10-proz. methanol. Kaliumhydroxidlösung bei Raumtemperatur zu den monotosylierten Aminothiophencarbonsäuren **10a, b** verseifen.

In den IR-Spektren dieser Monotosylaminosäuren finden sich die für die NH-Valenzschwingung charakteristischen Absorptionen bei 3240 cm^{-1}, die OH-Absorptionsbanden der Carboxylgruppen liegen bei 2580 und 2690 cm^{-1}, die Carbonylgruppen absorbieren bei 1680 cm^{-1}.

Die 4-(p-Tosyl)-aminothiophen-2-carbonsäure **(10a)** ließ sich über das Säurechlorid **11a** ohne Schwierigkeiten in das N-β-Cyanäthylamid **12** überführen. Dagegen konnte das 5-(p-Tosyl)-isomer **10b** weder über das analog **11a** erhaltene, ölige Säure-

26 M. Sy und B. de Malleray, Bull. Soc. Chim. Fr. *1963*, 1276.
27 W. Steinkopf und P. J. Müller, Justus Liebigs Ann. Chem. *448*, 210 (1926).
28 E. Campaigne und W. L. Archer, J. Am. Chem. Soc. *75*, 989 (1953).
29 D. Weisblat, B. Magerlin und D. Myers, J. Am. Chem. Soc. *75*, 3630 (1953); *R. Gnauck*, Diplomarbeit Humboldt-Universität Berlin (1964).

chlorid **11b** noch nach der Carbodiimid-Methode[30] zum N-β-Cyanäthylamid umgesetzt werden.

12 wird über das Imidsäureäthylesterhydrochlorid **13** zum Amidin **14** ammonolysiert, das infolge seiner sehr geringen Löslichkeit in freier Form anfällt.

Die Detosylierung mit Bromwasserstoff in Eisessig[29] führt zum äußerst hygroskopischen Dihydrobromid **15**, das einen geringen Restgehalt an tosyliertem **14** enthält.

Wir haben dann versucht, das 5-Aminothiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amid **(16b)** von *Jones* und *Wooldridge*[15], das vorteilhafter durch Reduktion von **4b** mit Aluminiumamalgam erhalten wird, nach seiner Bistosylierung zu **17** in das gewünschte Amidin zu überführen. Diese Versuche schlugen fehl.

Da es grundsätzlich möglich ist, Aminonitrile auch ohne Aminoschutzgruppe zu den Aminoimidsäureestern umzusetzen[31 – 33], wurde das 5-Aminothiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amid **(16b)** direkt mit methanol. Salzsäure behandelt, und es zeigte sich, daß das Hydrochlorid von **16b** auf Grund seiner Löslichkeit in Methanol glatt zum Imidsäuremethylesterdihydrochlorid **(18b)** reagiert, welches mit methanolischer Ammoniaklösung in das Amidinhydrochlorid **19** übergeht. Das mit Ammoniumchlorid verunreinigte Amidin wird durch wiederholtes Umfällen aus Äthanol mit Äther analysenrein erhalten.

Damit war gegenüber der Synthese des β-[4-Aminothenoyl-(2)-amino]-propionamidins **(15)** ein wesentlich vereinfachtes Verfahren gefunden worden. Trotz vieler Versuche ließ sich diese Methode aber nur bis zum analog **18b** in farblosen Kristallen erhaltenen Imidsäureesterdihydrochlorid **18a** auf sein 4-Isomer übertragen. Die Ammonolyse von **18a** führte zu hygroskopischer Substanz, deren Reinigung nicht gelang.

3. β-[4- und 5-Isopropylaminothenoyl-(2)-amino]-propionamidin-hydrochloride (22a, b)

Bei den Versuchen zur Reduktion der Nitrothiophencarbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amide **(4a, b)** zeigte sich, daß bei Anwesenheit von Aceton als Lösungsvermittler sowohl **4a** als auch **4b** in die 4- bzw. 5-Isopropylaminothenoyl-N-(β-cyanäthyl)-amide **(20a, b)** übergehen. Eine intermediäre Bildung von Azomethinen aus den Aminosäureamiden **16a, b** mit dem Aceton und ihre anschließende Hydrierung würden diesen Vorgang erklären.

Die Strukturen von **20a** und **20b** gehen aus den Analysen sowie IR und Massenspektren hervor.

---

30 J. C. Sheehan und G. P. Hess, J. Am. Chem. Soc. *77*, 1067 (1955).
31 A. N. Bakseev und N. I. Gavrilov, J. Allg. Chem. *22*, 2021 (1952).
32 R. A. Turner und C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. *72*, 3081 (1950).
33 *H. Berger*, Dissertation S. 43, Humboldt-Universität, Berlin 1968.

Das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molekülionenpeak (MZ 237) sowie den auf das Schwefelisotop 34S zurückgehenden Isotopenpeak (MZ 239). Als Schlüsselbruchstück kann das Isopropylaminothenoyl-Kation (MZ 168) betrachtet werden, das mit einer relativen Intensität von 2,7 % auftritt.

Um den Mechanismus der Reaktion zu erklären, wurde 5-Aminothiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amid (**16b**) mit überschüssigem Aceton in Gegenwart von sehr wenig p-Toluolsulfonsäure zu einer Substanz **23** vom Schmp. 206–207° umgesetzt, deren völlige Reinigung nicht gelang. Der Vergleich ihres IR-Spektrums mit dem der Isopropylaminoverbindung **20b** sowie des 5-Aminothiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amids (**16b**) läßt jedoch den Schluß zu, daß es sich um das Azomethin handelt.

Die Spektren stimmen in weiten Teilen überein und weisen die folgenden Unterschiede auf. Während das freie Amin drei Banden im Bereich der NH-Valenzschwingungen zeigt (3270 cm^{-1}, 3321 cm^{-1} und 3390 cm^{-1}), erscheinen im Spektrum der Isopropylaminoverbindung zwei entsprechende Banden (3300 cm^{-1} und 3390 cm^{-1}). Dagegen befindet sich im Spektrum der „Schiff-Base" nur eine Bande in diesem Bereich (3300 cm^{-1}), die der NH-Valenzschwingung sekundärer Amide zugeordnet werden kann. Die drei Spektren stimmen in den Amidbanden I und II gut überein (die Absorptionen liegen jeweils bei 1630 cm^{-1} und 1540 cm^{-1}). Im Unterschied zu den Vergleichsspektren zeigt das der „Schiff-Base" zusätzlich eine deutliche Absorption bei 1660 cm^{-1}, die der C=N Struktur entspricht.

Es darf also angenommen werden, daß die Bildung von **20a** und **20b** über eine Azomethinzwischenstufe erfolgt.

Die Überführung des 4-Isopropylaminothiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amids (**20a**) und des 5-Isomers **20b** in die korrespondierenden Amidine **22a, b** erfolgte ohne zusätzliche Aminoschutzgruppe über die entsprechenden Imidsäuremethylesterdihydrochloride **21a, b** und bereitete keine besonderen Schwierigkeiten.

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktmikroskop nach Boëtius.
2-Cyanthiophen (**1c**) wurde nach *Theus* und Mitarb.[18] dargestellt.

4-Nitro-2-cyanthiophen[22] (**1a**) und *5-Nitro-2-cyanthiophen* (**1b**)

Zur Lösung von 21,8 g (0,2 mol) 2-Cyanthiophen (**1c**) in 50 ml Acetanhydrid tropft man unter Rühren innerhalb 2 Std. 18 ml Salpetersäure (D 1,49). Um die Reaktionstemp. auf 0 bis 10° zu halten, ist kräftiges Kühlen erforderlich. Nach Abklingen der besonders gegen Ende der HNO_3-Zugabe sehr heftigen Reaktion wird noch 3 Std. mit Eiswasser gekühlt, um ein Ansteigen der Temp. auf über 30° zu verhindern. Man gießt das Reaktionsgemisch auf 400 g Eis, saugt nach mehrstündigem Stehen vom Rohprodukt ab und erhält nach zweimaligem Waschen mit wenig Wasser und dreimaligem Umkristallisieren aus je 50 ml 98 proz. Äthanol das 4-Nitro-2-cyanthiophen (**1a**) in einer Ausbeute von 7,7 g (25 %); Schmp. 101–102° (Lit.[22] 102°).

5-Nitro-2-cyanthiophen (**1b**)

Die vereinigten äthanol. Filtrate aus vorstehendem Versuch engt man i. Vak. zur Trockne ein und extrahiert den Rückstand zur Isolierung von **1b** im Soxhlet-Extraktor erschöpfend mit Pe-

troläther (30–50°). Nach Verdampfen des Petroläthers werden 5,25 g (17 %) 5-Nitro-2-cyanthiophen vom Schmp. 41–43° erhalten, das für die weitere Verarbeitung geeignet ist. Schmp. d. Lit. 45°, dortige Ausbeute 9,1 %[22]).

Thiophen-2-carbonsäure (**2c**)

Zu einer Suspension von 38 g (0,37 mol) Ag_2O_2, erhalten nach *Hammer* und *Kleinberg*[34], in 270 ml 4-proz. NaOH, werden unter Rühren und Wasserkühlung 34 g (0,3 mol) Thiophen-2-aldehyd[16] so zugetropft, daß die Reaktionstemp. bei 30° gehalten wird. Nach Abklingen der Reaktion rührt man 2 Std. bei Raumtemp. und saugt von Silber und nicht umgesetztem Silberoxid ab. Aus dem Filtrat wird mit Salzsäure das Rohprodukt gefällt, das nach mehrmaligem Waschen mit Wasser bei 124–128° schmilzt. Nach Umkristallisieren aus 200 ml Wasser erhält man 25 g (70 %) Thiophen-2-carbonsäure; Schmp. 128–128,5° (Lit.[35] Schmp. 128,5°).

4-Nitro-thiophen-2-carbonsäure[20] (**2a**)

Durch 2 h Erhitzen des Nitrils **1a** in der zehnfachen Menge konz. wäßriger Salzsäure zum Rückfluß und zweimaliges Umkristallisieren des Rohproduktes aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle erhält man die Carbonsäure in einer Ausbeute von 50–57 % mit dem Schmp. 154°.

5-Nitro-thiophen-2-carbonsäure (**2b**)

Saure Verseifung des Nitrils **1b** in der vorstehend beschriebenen Weise liefert die 5-Nitrothiophen-2-carbonsäure in einer Ausbeute von 50 bis 55 % mit dem den Angaben der Lit.[21] entsprechenden Schmp. von 158° (aus Wasser).

Thiophen-2-carbonsäurechlorid (**3c**) und *Thiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amid* (**4c**)

13 g (0,1 mol) **2c** werden mit 11 ml Thionylchlorid versetzt und 30 Min. zum Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren überschüssigen Thionylchlorids i. Vak. löst man das rohe ölige Säurechlorid **3c** in 70 ml trockenem Äther und tropft unter Eiskühlung und Rühren 14 g (0,2 mol) β-Aminopropionitril[36] ein (heftige Reaktion!). Das Gemisch wird noch 1 Std. zum Rückfluß erhitzt, Äther i. Vak. verdampft und der Rückstand in 200 ml siedendem Wasser gelöst. Aus der filtrierten Lösung kristallisiert das Amid in einer Ausbeute von 15,3 g (85 %, bez. auf die Säure); Schmp. 143,5–144° (Wasser).

$C_8H_8N_2OS$ (180,23) Ber.: C 53,32 H 4,48 N 15,54 S 17,79; Gef.: C 52,84 H 4,50 N 15,39 S 17,95.

4-Nitro-thiophen-2-carbonsäurechlorid (**3a**) und *4-Nitro-thiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amid* (**4a**)

8,65 g (0,05 mol) **2a** werden mit 15 ml Thionylchlorid versetzt und 30 Min. zum Rückfluß erhitzt. Zur möglichst vollständigen Entfernung des Thionylchlorids versetzt man den nach Einengen i. Vak. verbleibenden Rückstand zweimal mit je 20 ml absol. Äther, den man ebenfalls verdampft. Dabei erstarrt das Säurechlorid **3a** zu hellen Kristallen. Es läßt sich ohne weitere Reinigung zum Amid umsetzen.

Zur Lösung des Säurechlorids in 100 ml absol. Äther tropft man unter Eiskühlung und Rühren 7,5 g (0,1 mol) β-Aminopropionitril, erhitzt nach Abklingen der Reaktion noch 1 Std. zum

34 R. N. Hammer und J. Kleinberg, Inorg. Synth. *4*, 12 (1953).
35 H. D. Hartough und L. G. Conley, J. Am. Chem. Soc. *69*, 3096 (1947).
36 S. R. Buc, Org. Synth. *27*, 3 (1947).

Rückfluß und kristallisiert den nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltenen Kristallbrei aus 1 l 96 proz. Äthanol um. Ausbeute 10,2 g (90 %, bez. auf die Säure), nahezu farblose Blättchen vom Schmp. 208–208,5°.
$C_8H_7N_3O_3S$ (225,23) Ber.: C 42,66 H 3,14 N 18,66 S 14,24; Gef.: C 42,50 H 3,22 N 19,01 S 13,90.

5-Nitro-thiophen-2-carbonsäurechlorid (**3b**) und *5-Nitro-thiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amid* (**4b**)

3b wird analog **3a** aus **2b** als dunkles Öl erhalten, das mit β-Aminopropionitril in vorstehend beschriebener Weise in 78 % Ausbeute zu **4b** umgesetzt wird; gelbe Nadeln vom Schmp. 136–137°, Schmp. d. Lit.[15] 133–134°.
$C_8H_7N_3O_3S$ (225,23) Ber.: C 42,66 H 3,14 N 18,66 S 14,24; Gef.: C 42,87 H 3,25 N 18,65 S 14,44.

β-[*Thenoyl-(2)-amino*]*propionimidsäureäthylester-hydrochlorid* (**5c**)

Zu 5,4 g (0,03 mol) Nitril **4c** werden unter Eiskühlung 20 ml kalt gesättigte absol.-äthanol. HCl-Lösung gegeben. Nach 10 Min. ist eine klare Lösung entstanden, die noch 1 Std. im Eisbad verbleibt. Durch portionsweise Zugabe von 100 ml absol. Äther wird das Hydrochlorid als Öl gefällt und nach Waschen mit absol. Äther von anhaftender HCl und Äthanol i. Vak. über KOH und P_2O_5 befreit. Es wird ohne weitere Reinigung zum Amidinhydrochlorid verarbeitet.

β-[*4-Nitrothenoyl-(2)-amino*]-*propionimidsäureäthylester-hydrochlorid* (**5a**)

Zu 1,50 g (6,7 mmol) Nitril **4a** gibt man 20 ml kalt gesättigte absol.-äthanol. HCl-Lösung und läßt das Reaktionsgemisch 24 Std. bei Raumtemp. im verschlossenen Gefäß stehen. Das Hydrochlorid wird durch Zugabe von trockenem Äther gefällt, nach Dekantieren mit Äther gewaschen und i. Vak. über P_2O_5 und KOH von anhaftender HCl und Alkohol befreit. **5a** wird ohne weitere Reinigung zum Amidinhydrochlorid umgesetzt.

β-[*5-Nitrothenoyl-(2)-amino*]-*propionimidsäureäthylester-hydrochlorid* (**5b**)

2,25 g (0,01 mol) **4b** versetzt man mit 20 ml einer kalt gesättigten absol.-äthanol. HCl-Lösung. Nach 2 Std. ist bei Raumtemp. eine klare Lösung entstanden, aus der man nach weiteren 4 Std. das Hydrochlorid durch Zugabe von trockenem Äther fällt. Durch Waschen mit Äther und Stehen über P_2O_5 und KOH i. Vak. werden anhaftende HCl und Alkohol entfernt. Das Imidsäureester-hydrochlorid wird direkt zum Amidinhydrochlorid verarbeitet.

β-[*Thenoyl-(2)-amino*]-*propionamidin-hydrochlorid* (**6c**)

5c wird unter Eiskühlung mit 75 ml einer kalt gesättigten absol.-äthanol. Ammoniaklösung versetzt und 24 Std. im Kühlschrank stehengelassen. Von wenig Ammoniumchlorid wird abfiltriert und aus der schwach bräunlichen Lösung durch Zugabe von 250 ml absol. Äther **6c** gefällt. Durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus 12 ml absol. Äthanol erhält man 4,6 g (66 %, bez. auf Nitril) **6c**, Schmp. 169,5–170°.
$C_8H_{12}ClN_3OS$ (233,73) Ber.: C 41,11 H 5,18 Cl 15,17 N 17,98 S 13,72; Gef.: C 40,64 H 5,24 Cl 14,91 N 18,07 S 13,60.

β-[*4-Nitrothenoyl-(2)-amino*]-*propionamidin-hydrochlorid* (**6a**)

Das rohe **5a** versetzt man mit 30 ml einer kaltgesättigten absol.-äthanol. Ammoniaklösung und läßt das Reaktionsgemisch unter gelegentlichem Umschütteln 24 Std. im geschlossenen Gefäß

bei Raumtemp. stehen. Das in Äthanol schwerlösliche Amidinhydrochlorid wird durch Extrahieren der Verunreinigungen mit siedendem Äthanol gereinigt. Ausbeute 1,47 g (80 %, bez. auf Nitril) vom Schmp. 240–241°. $C_8H_{11}ClN_4O_3S$ (278,73) Ber.: C 34,48 H 3,98 Cl 12,72 N 20,10 S 11,50; Gef.: C 34,40 H 4,16 Cl 12,93 N 19,76 S 11,74.

β-[5-Nitrothenoyl-(2)-amino]-propionamidin-hydrochlorid (**6b**)

5b versetzt man mit 30 ml kalt gesättigter absol.-äthanol. Ammoniaklösung und läßt das Reaktionsgemisch unter gelegentlichem Umschütteln 5 Std. bei Raumtemp. stehen. Von einem geringen Niederschlag wird abfiltriert und das Amidinhydrochlorid mit trockenem Äther gefällt. Durch Lösen in 50 ml heißem Äthanol und Fällen mit Äther erhält man das reine **6b** in einer Ausbeute von 2,20 g (79 % bez. auf Nitril) mit dem Schmp. 209–210° (Lit. [15] 209–210°).
$C_8H_{11}ClN_4O_3S$ (278,73) Ber.: C 34,48 H 3,98 Cl 12,72 N 20,10 S 11,50; Gef.: C 34,42 H 4.34 Cl 12,84 N 20,26 S 11,37.

4-Nitro-thiophen-2-carbonsäureäthylester (**7a**) wurde entsprechend der Darstellung von **7b** aus **2a** in einer Ausbeute von 69 % erhalten; Schmp. 58–58,5°.
$C_7H_7NO_4S$ (201,21) Ber.: C 41,79 H 3,51 N 6,96 S 15,93; Gef.: C 41,78 H 3,36 N 6,81 S 16,11.

5-Nitro-thiophen-2-carbonsäureäthylester (**7b**) wurde durch Verestern von **2b** anslog einer Vorschrift von *Rinkes*[20] in einer Ausbeute von 71 % dargestellt; Schmp. 63,–63,5° (Äthanol/Wasser) (Schmp. d. Lit. [26] 64 °aus Petroläther).

4-Amino-thiophen-2-carbonsäureäthylester (**8a**)
4-Bis-[p-tosyl]-amino-thiophen-2-carbonsäureäthylester (**9a**)

Zu der aus 2,01 g (0,01 mol) **7a** durch Reduktion analog **8b** erhaltenen Lösung von farblosem, öligem **8a** in 50 ml Äther gibt man nacheinander 30 ml Triäthylamin und 4,8 g (0,02 mol) p-Toluolsulfochlorid und rührt die Reaktionsmischung 5 Std. bei Raumtemp. Zur Entfernung des Triäthylammoniumsalzes wird das Gemisch zweimal mit Wasser extrahiert und die ätherische Lösung nach Trocknen über Natriumsulfat eingeengt. Aus dem verbleibenden dunkelbraunen Öl kristallisiert nach Erhitzen in wenig Methanol **9a**; aus Methanol 2,46 g (51 %) schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 137–138°.
$C_{21}H_{21}NO_6S_3$ (479,60) Ber.: C 52,60 H 4,41 N 2,92 S 20,06; Gef.: C 52,07 H 4,45 N 2,96 S 20,01.

5-Amino-thiophen-2-carbonsäureäthylester (**8b**)[25]

Der mit Eiswasser gekühlten Lösung von 2,0 g (0,01 mol) **7b** in 200 ml wassergesättigtem Äther werden unter Rühren in CO_2-Atmosphäre 2 g nach *Hahn* und *Thieler*[37] sorgfältig aktivierte Aluminiumschuppen auf einmal zugegeben. Die Reaktionstemp. steigt dabei auf etwa 15°. Nach Absinken der Temp. wird die Kühlung entfernt und noch 3 Std. bei Raumtemp. gerührt. Man saugt vom Aluminiumoxid-Niederschlag ab und extrahiert ihn in einem Soxhlet-Extraktor erschöpfend mit Äther. Die ätherischen Anteile werden auf ca. 50 ml eingeengt und **8b** so direkt zur Tosylierung eingesetzt.

5-Bis-[p-tosyl]-amino-thiophen-2-carbonsäureäthylester (**9b**)

Der ätherischen Lösung von **8b** aus vorstehendem Versuch fügt man nacheinander 30 ml Triäthylamin und 4,8 g (0,02 mol) p-Toluolsulfochlorid (fein gepulvert) hinzu und rührt die Mischung 5

37 F. L. Hahn und E. Thieler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. *57*, 671 (1924).

Std. bei Raumtemp. Der bistosylierte Aminoester kristallisiert nach Abdestillieren der Lösungsmittel und Versetzen des Rückstandes mit Methanol aus. Aus Aceton/Wasser erhält man 2,83 g (59 %, bez. auf **7b**) **9b** mit dem Schmp. 167–168°.
$C_{21}H_{21}NO_6S_3$ (479,60) Ber.: C 52,60 H 4,41 N 2,92 S 20,06; Gef.: C 52,51 H 4,34 N 2,95 S 20,00.

4-(p-Tosylamino)-thiophen-2-carbonsäure (**10a**)

Durch Verseifung des Esters **9a** aus vorstehendem Versuch, entsprechend der Darstellung von **10b**, erhält man die Carbonsäure **10a** in einer Ausbeute von 67 %; Schmp. 214–215° (Äthanol/-Wasser). $C_{12}H_{11}NO_4S_2$ (297,36) Ber.: C 48,46 H 3,73 N 4,71 S 21,56; Gef.: C 48,35 H 3,90 N 4,59 S 21,42.

5-(p-Tosylamino)-thiophen-2-carbonsäure (**10b**)

Die Lösung von 3,3 g (7 mmol) **9b** in 120 ml 10-proz. methanol. KOH wird 8 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach Abdestillieren des Methanols i. Vak. löst man den Rückstand unter Kühlen in Wasser und fällt die Säure mit verd. HCl. Ausbeute 1,8 g (88 %); Schmp. 124–125° (Zers.).
$C_{12}H_{11}NO_4S_2$ (297,36) Ber.: C 48,46 H 3,73 N 4,71 S 21,56; Gef.: C 48,34 H 3,73 N 4,63 S 21,56.

4-(p-Tosylamino)-thiophen-2-carbonsäurechlorid (**11a**) und *4-(p-Tosylamino)-thiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amid* (**12**)

Zur Lösung des aus 1,0 g (3,4 mmol) **10a** analog **4a** erhaltenen kristallinen Säurechlorids **11a** in 20 ml absol. Äther tropft man unter Eiskühlung und Rühren 0,5 g (7 mmol) β-Aminopropionitril, erhitzt nach Abklingen der Reaktion noch 1 Std. zum Rückfluß und verdampft den Äther. Aus dem Rückstand kristallisiert nach Verrühren mit Wasser **12** als gelbliches Produkt, das aus wenig Äthanol umkristallisiert 0,80 g (68 %) **12** vom Schmp. 176,5–177,5° ergibt.

$C_{15}H_{15}N_3O_3S_2$ (349,45) Ber.: C 51,55 H 4,33 N 12,03 S 18,35; Gef.: C 51,64 H 4,36 N 12,21 S 18,34.

β-[4-(p-Tosylamino)-thenoyl-(2)-amino]-propionimidsäureäthylester-hydrochlorid (**13**)

1,95 g (5,6 mmol) **12** versetzt man mit 10 ml einer kalt gesättigten absol.-äthanol. HCl-Lösung und läßt das Gemisch unter gelegentlichem Schütteln bis zur vollständigen Lösung (2 Std.) im Eisbad stehen. Durch Zugabe von trockenem Äther wird das Hydrochlorid **13** gefällt, das nach Waschen mit Äther durch Stehen über P_2O_5 und KOH i. Vak. von anhaftender HCl und Äthanol befreit und zum Amidin umgesetzt wird.

β-[4-(p-Tosylamino)-thenoyl-(2)-amino]-propionamidin (**14**)

Das **13** aus vorstehendem Versuch versetzt man mit 50 ml kalt gesättigter absol.-äthanol. Ammoniaklösung und läßt unter gelegentlichem Schütteln 24 Std. im verschlossenen Gefäß bei Raumtemp. stehen. Das Amidin **14** ist in Äthanol schwerlöslich und wird durch Absaugen analysenrein erhalten. Ausbeute 2,02 g (99 %); Schmp. 155–156°.
$C_{15}H_{18}N_4O_3S_2$ (366,48) Ber.: C 49,16 H 4,95 N 15,29 S 17,50; Gef.: C 49,23 H 4,89 N 15,10 S 17,66.

β-[4-Amino-thenoyl-(2)-amino]-propionamidin-dihydrobromid (**15**)

0,40 g (1 mmol) **14** wurden mit 5 ml HBr/Eisessig (D 1,41) versetzt und in einem Glasautoklaven 6 Std. auf 50° erhitzt. Nach dem Abkühlen konnte das Dihydrobromid durch Eingießen der Lö-

sung in 100 ml absol. Äther gefällt werden. Die Reinigung erfolgte durch Waschen mit Äther und Umfällen aus Äthanol. Ausbeute 0,40 g (98 %) des äußerst hygroskopischen Salzes **15**, das nach der Analyse noch einen geringen Restgehalt an tosyliertem Amidin enthält.

4-Amino-thiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amid (**16a**)

Der mit Eiswasser gekühlten Mischung aus 3,38 g (0,015 mol) **4a**, 350 ml wassergesättigtem Äther und 75 ml 98 proz. Äthanol (Lösungsvermittler) werden unter Rühren in CO_2-Atmosphäre 3 g aktiv. Aluminiumschuppen[25] auf einmal zugegeben. Nach Abklingen der Reaktion wird die Kühlung entfernt und noch 3 Std. bei Raumtemp. gerührt. Man saugt vom Aluminiumoxid ab und extrahiert es im Soxhlet-Extraktor erschöpfend mit Benzol. Das Amin kristallisiert nach Verdampfen der Lösungsmittel aus wenig Äthanol in einer Ausbeute von 1,42 g (49 %); Schmp. 177–178°.
$C_8H_9N_3OS$ (195,25) Ber.: C 49,20 H 4,64 N 21,53 S 16,42; Gef.: C 49,48 H 4,43 N 21,85 S 16,78.

5-Amino-thiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amid (**16b**)

2,00 g (9 mmol) **4b** reduziert man analog **4a.** Nach Absaugen des Aluminiumoxidniederschlags extrahiert man diesen erschöpfend im Soxhlet-Extraktor mit Äther und erhält nach Abdestillieren der Lösungsmittel 1,29 g (74 %) Amin **16b** vom Schmp. 150–152° (Äthanol); Schmp. d. Lit. [15] 149–151°.
$C_8H_9N_3OS$ (195,25) Ber.: C 49,20 H 4,64 N 21,53; Gef.: C 49,60 H 4,60 N 21,72.

5-Bis-[p-tosyl]-amino-thiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amid (**17**)

Zum Gemisch aus 0,98 g (5 mmol) **16b**, 30 ml Äther und 20 ml Triäthylamin gibt man 2,0 g (0,01 mol) p-Toluolsulfochlorid, rührt die Mischung 5 Std. bei Raumtemp., extrahiert Triäthylammoniumchlorid mit Wasser und gewinnt **17** nach Trocknen der ätherischen Lösung über Na_2SO_4. Ausbeute 0,47 g (19 %); Schmp. 189–190° (Äthanol). $C_{22}H_{21}N_3O_5S_3$ (503,63) Ber.: C 52,46 H 4,20 N 8,34; Gef.: C 52,80 H 4,22 N 8,17.

β-[5-Amino-thenoyl-(2)-amino]-propionimidsäure-methylester-dihydrochlorid (**18b**)

0,65 g (3,3 mmol) **16b** versetzt man unter Eiskühlung mit 20 ml kalt gesättigter absol.-methanol. HCl und läßt unter gelegentlichem Schütteln 1 Std. im Eisbad. Aus der entstandenen Lösung wird **18b** durch Zugabe von trockenem Äther gefällt, mit Äther gewaschen und isoliert. Anhaftende HCl und Methanol entfernt man i. Vak. über P_2O_5 und KOH. **18b** wird direkt zum Amidin **19** umgesetzt.

β-[5-Amino-thenoyl-(2)-amino]-propionamidin-hydrochlorid (**19**)

18b versetzt man unter Kühlung mit 50 ml kalt gesättigter absol.-methanol. Ammoniaklösung und läßt 2 Std. bei Raumtemp. im geschlossenen Gefäß stehen. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. erhaltene Rückstand wird in wenig heißem Äthanol gelöst und nach Filtrieren **19** mit Äther gefällt. Zur Reinigung ist mehrfaches Umfällen erforderlich. Man erhält 0,15 g **19** (18 %, bez. auf Nitril) vom Schmp. 213–215°. $C_8H_{13}ClN_4OS$ (248,75) Ber.: C 38,62 H 5,27 N 22,52; Gef.: C 38,81 H 5,32 N 21,90.

4-Isopropylamino-thiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amid (**20a**)

3,0 g (0,013 mol) **4a** versetzt man mit 300 ml wasserhaltigem Äther und 300 ml Aceton. Unter Rühren und Eis/Kochsalz-Kühlung werden in CO_2-Atmosphäre 3 g aktiviertes Aluminium auf

einmal zugegeben. Nach 1 Std. entfernt man die Kühlung und rührt 3 Std. bei Raumtemp. Man saugt vom Aluminiumoxid ab, wäscht letzteres dreimal mit Äther aus und trocknet die ätherischen Extrakte über Na_2SO_4. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel und Umlösen des Rückstandes aus 70 ml Wasser werden 0,90 g **20a** (28 %, bez. auf **4a**) erhalten; gelbliche Kristalle vom Schmp. 137–138°. $C_{11}H_{15}N_3OS$ (237,33) Ber.: C 55,70 H 6,37 N 17,71 S 13,51; Gef.: C 55,84 H 6,21 N 17,88 S 13,41.

5-Isopropylamino-thiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amid **(20b)**

Durch Reduktion von 3,0 g (0,013 mol) **4b** analog vorstehendem Versuch erhält man 0,95 g (30 %) **20b**; gelbliche Kristalle vom Schmp. 117–118,5° (Wasser). $C_{11}H_{15}N_3OS$ (237,33) Ber.: C 55,70 H 6,37 N 17,71; Gef.: C 55,84 H 6,40 N 17,68.

β-[4-Isopropylamino-thenoyl-(2)-amino]-propionimidsäure-methylester-dihydrochlorid **(21a)** und *β-[5-Isopropylamino-thenoyl-(2)-amino]-propionimidsäure-methylester-dihydrochlorid* **(21b)**

21a, b werden analog **18b** gewonnen und direkt zu den entsprechenden Amidinen **22a, b** weiterverarbeitet.

β-[4-Isopropylamino-thenoyl-(2)-amino]-propionamidin-hydrochlorid **(22a)**

Das aus 0,94 g (4 mmol) **20a** gewonnene **21a** versetzt man unter Kühlen mit 10 ml absol.-methanol. Ammoniaklösung. Nach 2 Std. wird überschüssiges Ammoniak und Methanol i. Vak. abdest., der Rückstand in heißem Äthanol gelöst und das Hydrochlorid **22a** mit Äther gefällt. Ausbeute 0,50 g (43 %, bez. auf Nitril); Schmp. 208,5–209,5°. $C_{11}H_{19}ClN_4OS$ (290,83) Ber.: C 45,43 H 6,58 Cl 12,19 N 19,27 S 11,03; Gef.: C 45,12 H 6,80 Cl 12,93 N 19,52 S 11,12.

β-[5-Isopropylamino-thenoyl-(2)-amino]-propionamidin-hydrochlorid **(22b)**

Analog vorstehendem Versuch gewinnt man aus **21b** das Amidinhydrochlorid **22b** in einer Ausbeute von 26 % (bez. auf Nitril); Schmp. 210–212° (Äthanol/Äther). $C_{11}H_{19}ClN_4OS$ (290,83) Ber.: C 45,43 H 6,58 Cl 12,19 N 19,27; Gef.: C 45,25 H 6,56 Cl 13,30 N 19,52.

5-Isopropylidenamino-thiophen-2-carbonsäure-N-(β-cyanäthyl)-amid **(23)**

0,15 g (0,8 mmol) **16b** wurden in 20 ml trockenem Aceton gelöst und mit einigen Kriställchen p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 48 Std. Stehen bei Raumtemp. war ein Niederschlag entstanden, von dem nach Einengen i. Vak. abgesaugt wurde. Man erhielt 0,05 g leicht gelbliche Kristalle vom Schmp. 205–206°. Nach Auskochen mit wenig Aceton Schmp. 206–207°.

Anschrift: Dr. habil. H. Paul, Hessische Straße 1–2, 104 Berlin, DDR. [Ph 899]