

Synthesen von 4-Amino-thieno[2,3-*b*]pyridinen

Karl Gewald*, Harry Schäfer und Klaus Sattler

Sektion Chemie, Technische Universität Dresden, DDR-8027 Dresden,
Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen 10. April 1978. Angenommen 13. Juni 1978)

*Syntheses of 4-Amino-thieno[2,3-*b*]pyridines*

The Cyclization of 2-(1,1-dicyanovinylamino)-thiophenes **2** by treatment with AlCl_3 yield 4-amino-5-cyano-thieno[2,3-*b*]pyridines **3**. 2-(1-acylvinyl-amino)-3-cyano-thiophenes **7**, obtainable from 2-amino-3-cyano-thiophenes and β -diketones, react in the presence of AlCl_3 to form 4-acylamino-thieno[2,3-*b*]pyridines **8**. This reaction is connected with the transfer of the acyl group from C- to the N-atom. 4-Amino-5-cyano-thieno[2,3-*b*]pyridones-(6) **11** are synthesized from 2-amino-3-cyano-thiophenes and ethyl cyano acetate in the presence of sodium ethoxide.

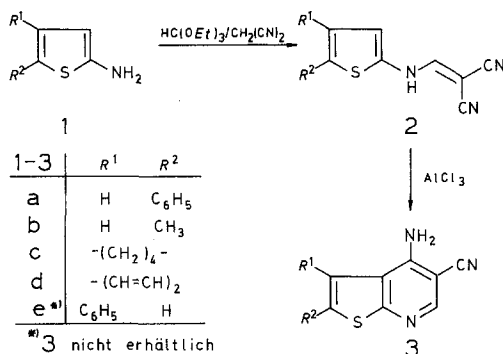
(Keywords: 2-Aminothiophenes; 2-Aminothiophene-3-carbonitriles; 4-Amino-thieno[2,3-*b*]pyridines; 4-Amino-thieno[2,3-*b*]pyridones-(6); β -[Thienyl-(2)-amino-acrylonitriles])

Das 4-Amino-thieno[2,3-*b*]pyridin wurde von Klemm und Mitarb. durch Reduktion des 4-Nitro-*N*-oxides sowie aus der 5-Bromverbindung und Natriumamid dargestellt^{1,2}. Einen direkten Zugang zu (substituierten) Vertretern dieses Verbindungstyps durch Cyclisierung gibt es unseres Wissens bisher nicht.

Dafür boten sich einerseits 2-Aminothiophen-3-carbonsäurederivate an, die leicht aus Cyanessigsäurederivaten, Carbonylverbindungen und Schwefel erhältlich sind³, zumal durch anschließende Verseifung und Decarboxylierung der entsprechenden Ester auch die 2-Aminothiophene **1** mit freier 3-Stellung hergestellt werden können⁴. Andererseits sollte sich die von uns kürzlich beschriebene intramolekulare *Friedel-Crafts*-Reaktion von Arylaminomethylen-cyanessigsäurederivaten⁵ und -cyanamiden⁶ auch auf **1** übertragen lassen.

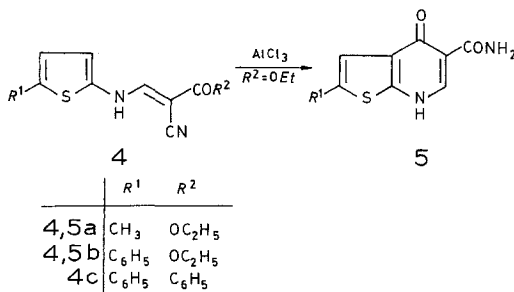
Die Aminothiophene **1** reagieren in Analogie zur Benzoreihe⁷ in einer Stufe mit Orthoameisensäureester und methylenaktiven Nitrilen zu den Yliden-nitrilen **2** und **4**.

Aber nur die 2-(1,1-Dicyanovinylamino)-thiophene [Thienyl(2)-aminomethylen-malonitrile] **2a–c** cyclisieren in siedendem Chlorbenzol und in Gegenwart von AlCl_3 mit 80–90proz. Ausbeute zu den substituierten 4-Amino-5-cyano-thieno[2,3-*b*]pyridinen **3**. Ausgehend vom 2-Aminothiophen **1d**⁸ erhält man so über **2d** das 4-Amino-3-cyano-thionaphtheno[2,3-*b*]pyridin **3d**. (**3c** ist dessen Tetrahydroderivat, wir gehen aber im folgenden von der Bezeichnung 2-Amino-4,5-tetramethylthiophen für **1c** aus.)



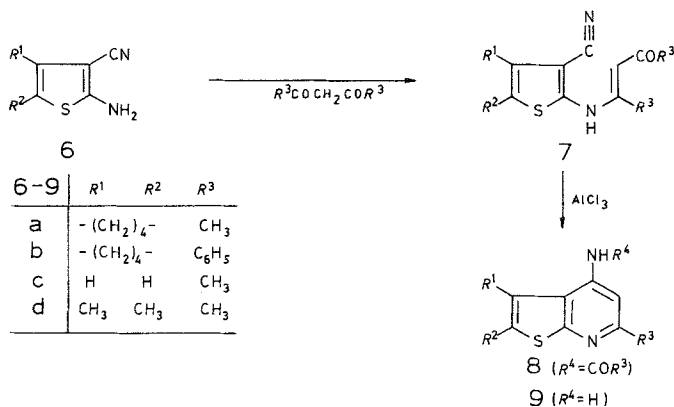
2-Aminothiophene mit unbesetzter nucleophiler 5-Stellung eignen sich, wie zu erwarten, nicht für die Synthese: **2e** reagiert mit AlCl_3 undefiniert. Eine Ausdehnung des Cyclisierungsprinzips auf andere methylenaktive Nitrile ist offenbar nicht möglich: **4c**, das sich vom ω -Cyanacetophenon ableitet, ließ sich ebenfalls nicht in der gewünschten Weise umsetzen.

Die 2-(1-Acyl-1-cyano-vinylamino)-thiophene [Thienyl-(2)-aminomethylenecyanessigester] **4** weichen dagegen einer Nitrilcyclisierung aus und bilden die Thieno[2,3-*b*]pyridone(4) **5**, wobei zusätzlich eine partielle Hydrolyse zum Amid auftritt. Cyclisierungen zum Typ **5** sind, ausgehend von Thienyl-(2)-aminomethylenmalonsäureestern, bereits beschrieben worden⁹.



Ein weiterer Zugang zu den Titelverbindungen sollte durch Cyclisierung der *N*-Thienyl-enamine **7** möglich sein. (Das NMR-Spektrum weist für **7** sowohl in Chloroform als auch in *DMSO* eine Enaminstruktur aus.) Eine basenkatalysierte Cyclisierung von **7**, wie sie z. B. kürzlich für analoge Pyrrolderivate beschrieben wurde¹⁰, gelang uns in keinem Fall. Bei längerer Einwirkung von Alkoholat wird **7** unübersichtlich gespalten.

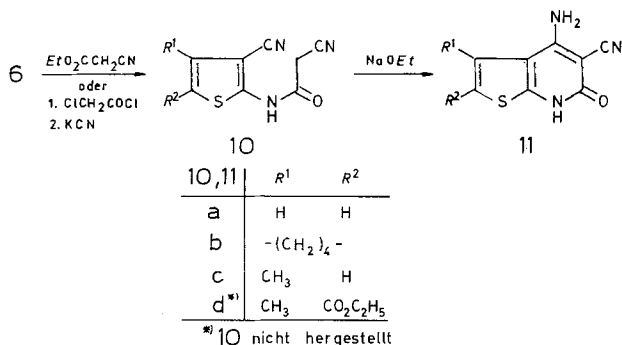
Die Behandlung von **7** mit AlCl_3 in Chlorbenzol führt jedoch auch hier zur gewünschten Umsetzung. Dabei entstehen aber nicht die erwartenden 4-Amino-5-acyl-thienopyridine, sondern die 4-Acylamino-thieno[2,3-*b*]pyridine **8** mit freier 5-Stellung. **8 c, d** hydrolysieren, auch in der Kälte, bereits bei der Aufarbeitung, so daß bei der Umsetzung von **7 c, d** sofort die freien Amine **9 c, d** erhalten werden (Ausb. 50–80%). Die Entacylierung von **8 a, b** läßt sich mit Salzsäure oder verd. ethanol. Hydrazinhydrat bewerkstelligen. Die Amine bilden leicht Pikrate und lassen sich mit Acetanhydrid wieder in **8** überführen. Auch die Spektren stehen mit den Strukturen **8** und **9** im Einklang. Aus dem Vergleich der UV-Spektren (Tab. 4 und 5) kann man schließen, daß die Aminogruppe und nicht der Ring-Stickstoff acyliert ist.



Beispiele für eine solche Cyclisierung mit Übertragung der Acylgruppe sind uns aus der Literatur nicht bekannt. Wir nehmen an, daß zunächst das Enamin **7** vom AlCl_3 entacyliert wird und die Reaktion über die Stufe eines *N*-Arylnitriliumsalzes abläuft.

Eine basenkatalysierte Cyclisierung zu 4-Aminothienopyridinderivaten läßt sich aber schließlich in anderer Weise verwirklichen: 2-Amino-3-cyanothiophene **6** reagieren in Gegenwart von Na-Ethylat mit Cyanessigester in einer Stufe zu den 4-Amino-5-cyanthieno[2,3-*b*]pyridinen-(6) **11**, (Ausb. 70–80%). Man erhält **11** auch durch Cyclisie-

nung der aus 2-Chloracetyl-amino-3-cyano-thiophenen¹¹ und KCN gesondert hergestellten 2-(1-Cyano-2-oxo-ethyl-amino)-3-cyano-thiophene (2-Cyanoacetyl-amino-3-cyanthiophene) **10**. Beim Einsatz von Malonester sowie Acetessigester bleibt die Reaktion auf der Amidstufe stehen.



Die Reaktion **10** → **11** entspricht der bekannten Cyclisierung des 2-Acetylaminobenzonitrils, die aber nur mit $NaNH_2$ abläuft¹² und sich nicht auf **6** übertragen läßt.

Anthranilonitril besitzt im Vergleich zu **6** in Cyclisierungen vom Typ der Thorpe-Reaktion¹² eine deutliche größere Reaktionsfähigkeit. So cyclisiert das zu **7** analoge 2-Enaminobenzonitril nicht nur mit $AlCl_3$, sondern auch mit $NaOEt$. Wir berichten darüber an anderer Stelle.

Dem VEB Chemiekombinat Bitterfeld danken wir für die finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Für alle in Tab. 1—6 angeführten Verbindungen sind die Elementaranalysen (C,H,N) in guter Übereinstimmung mit den angegebenen Strukturen.

Thienyl-(2)- und Thianaphthenyl-(2)-aminomethylen-malonitrile

2a—e und ω -cyanoacetophenon **4c** (Allgemeine Arbeitsvorschrift)

10 mmol 2-Aminothiophen **1**⁴ und 10 mmol Malonsäuredinitril bzw. ω -Cyanoacetophenon werden in 10 ml Ameisensäure-ortho-triethylester 3 min (bei **4c** 45 min) zum Sieden erhitzt, wobei **2a—e** bereits in der Siedehitze ausfällt. Nach dem Erkalten verrührt man mit 25 ml Methanol und saugt ab (Tab. 1).

Thienyl-(2)-aminomethylencyanessigester 4a, b

10 mmol Aminothiophen **1** und 15 mmol Ethoxymethylencyanessigester erhitzt man in 15 ml DMF 25 min zum Sieden. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt und angerieben. Sobald die Kristallisation beendet ist, saugt man ab und wäscht mit Wasser (Tab. 1).

Tabelle 1. β -(*Thienyl-2-amino*)-acrylnitrile **2**, **4**

Nr.	Schmp. °C	Ausb., %	UV (<i>DMF</i>), λ max (lg ϵ)
2 a	250—252 (Acetonitril)	72	371 (4,35)
2 b^a	220—225 (Z.) (Essigester)	87	348 (4,22)
2 c	255—260 (Z.) (<i>EtOH</i>)	40	260 (3,91) 346 (4,22) ^b
2 d	275—280 (<i>DMF</i> / H_2O)	90	356 (4,33)
2 e	215—220 (Z.) (<i>EtOH</i>)	60	272 (4,25) 337 (4,20) ^b
4 a	90—95 (<i>EtOH</i>)	45	245 (3,78) 342 (4,24) ^b
4 b	136—143 (Acetonitril)	83	296 s (3,81) 368 (4,39)
4 c	155—157 (<i>EtOH</i>)	61	261 (4,00) 295 (4,06) 395 (4,30)

^a 1H -NMR, *DMSO*-*d*₆, δ (ppm): CH_3 2,4 s (3); $H^{3,4}$ 6,6 d, 6,8 d, $J = 3,7$ Hz (2); =CH 8,2 s (1).

^b Gemessen in Ethanol.

Tabelle 2. *Thieno*[2,3-*b*]pyridine **3**

Nr.	Schmp., °C	Ausb. %	UV (<i>DMF</i>) λ max (lg ϵ)	IR (KBr) NH (cm ⁻¹)
3 a	344—347 (<i>DMF</i>)	83	318 (4,20) 340 (4,18) 348 (4,15)	3380
3 b^a	302—303 (<i>DMF</i>)	80	287 (3,96) 322 (3,77) 330 (3,75)	3350, 3430
3 c	239—241 (<i>EtOH</i>)	86	292 (3,70) 327 (3,73) 333 s (3,71)	3350, 3420
3 d	318—323 (<i>DMF</i>)	90	284 s (4,02) 394 (3,88) 325 (3,82) 338 (3,94)	3370, 3490

^a 1H -NMR, 90 MHz ($CDCl_3$), δ (ppm): CH_3 2,5 d (3); H^3 7,4 d (1), $J = 1,5$ Hz; H^6 8,2 s (1); NH_2 7,5 (2).

Tabelle 3. *N-Thienyl-(2)-enamine* **7**

Nr.	Schmp., °C	Ausb., %	UV (<i>EtOH</i>), λ max (lg ϵ)
7 a	145—148 (Essigester)	83	253 (3,95) 321 s (3,91) 369 (4,07)
7 b	216—217 (Essigester)	79	271 (4,18) 415 (4,28) ^b
7 c^a	143—145 (<i>EtOH</i>)	75	227 (4,01) 250 (3,59) 359 (4,11)
7 d	117—122 (<i>MeOH</i>)	61	228 s (3,97) 253 (3,88) 367 (4,03)

^a 1H -NMR, *DMSO*-*d*₆, δ (ppm): CH_3 2,06 s (3); 2,16 s (3); =CH 5,5 s (1); $H^{4,5}$ 7,2 d (1), 7,35 d (1), $J = 6$ Hz.

^b Gemessen in *DMF*.

Tabelle 4. 4-Amino-thieno[2,3-b]pyridine **9**

Nr.	Schmp. ^a °C	Ausb., %	UV (<i>DMF</i>) λ max (lg ϵ)	IR (KBr) NH (cm ⁻¹)
9a^b	215—216 (Essigester)	85 ^c	275 (4,11) 282 (4,14) 304 (3,97) 313 (3,97)	3220, 3340 3480
9b	201—204 (<i>EtOH</i>)	85 ^c	275 (4,57) 289 s (4,42) 317 (4,34)	3400, 3480
9c	238—241 (Pyridin)	62	271 (4,05) 278 (4,05) 302 (3,80) 310 (3,83)	3300, 3390
9d	219—221 (Benzol)	44	282 (4,02) 303 (3,86) 313 (3,83)	3340, 3420

^a Pikrate (hergestellt in *EtOH*), **9a**: 236—240, **9c**: 230—232, **9d**: 238—240.

^b ¹H-NMR, CDCl₃, δ (ppm): (CH₂)₄ 1,9 m (4); 2,8 m (4); CH₃ 2,4 (3); NH₂ 4,5 s (2); H⁵ 6,2 s (1).

^c Bezogen auf **8**.

Tabelle 5. 4-Acylamino-thieno[2,3-b]pyridine **8**

Nr.	Schmp., °C	Ausb., %	UV (<i>DMF</i>) λ max (lg ϵ)
8a^a	225—227 (Essigester)	87 ^b	293 (3,93)
8b	209—211 (Xylol)	56 ^b	274 (4,47) 317 (4,25)
8c	87—90 (Wasser)	80 ^c	294 (3,96)
8d	210—212 (Benzol)	80 ^c	292 (3,92)

^a ¹H-NMR, CDCl₃, δ (ppm): (CH₂)₄ 1,9 m (4); 2,9 m (4); CH₃ 2,2 s (3); 2,6 s (3); H⁵ 7,9 s (1).

^b Aus **7**, ^c aus **9**.

Tabelle 6. 4-Amino-5-cyano-thieno[2,3-b]pyridone-(6) **11**

Nr.	Schmp., °C	Ausb., %	IR (KBr) cm ⁻¹ NH	CN	CO
11a	356—360 (Z.) (Eisessig)	75	3470, 3380 3200 ass.	2210	1640 (breit)
11b	354—358 (Z.) (<i>DMF</i>)	73	3515, 3360 3250	2210	1640 (breit)
11c	> 360 (Z.) (Formamid)	80	3490, 3350 3240	2210	1640 (breit)
11d	339—341 (<i>DMF</i>)	82	3520, 3360 3250 ass.	2215	1655 1720

*4-Amino-5-cyano-thieno[2,3-*b*]pyridine 3a-c und 4-Amino-3-cyano-thianaphtheno[2,3-*b*]pyridin 3d*

Ein Gemisch von 20 mmol **2**, 50 ml Chlorbenzol und 10 g einwandfreiem, frisch gepulvertem AlCl_3 erhitzt man 45–60 min unter anfänglichem Umrühren zum Sieden. Nach dem Erkalten wird unter Rühren in 400 ml Wasser eingegossen und 20 ml 15proz. HCl zugesetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und vor dem Umkristallisieren auf Ton getrocknet (Tab. 2).

*5-Carbamyl-thieno[2,3-*b*]pyridone-(4) 5a, b*

Ein Gemisch von 20 mmol **4**, 50 ml Chlorbenzol und 10 g frisch pulverisiertem AlCl_3 wird 45 min zum Sieden erhitzt, wobei man anfangs umrührt. Nach dem Erkalten wird in 300 ml Wasser eingerührt und nach Zugabe von 20 ml 15proz. HCl abgesaugt. Das erhaltene Produkt löst man unter Erwärmen in einer Mischung von 100 ml halbkonz. NH_3 -Lösung und 40 ml Ethanol. Vom unlöslichen Rückstand wird abfiltriert und das Filtrat mit 50proz. Essigsäure angesäuert, wobei **5** ausfällt.

5a: Schmp. 255–260 °C (aus Eisessig). Ausb. 48 %.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$ (244,2). Ber. C 44,26, H 4,95, N 11,47.
Gef. C 43,91, H 4,99, N 11,38.

5b: Schmp. 275–280 °C (aus Eisessig). Ausb. 30 %.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$ (330,29). Ber. C 58,18, H 4,27, N 8,48.
Gef. C 58,25, H 4,08, N 8,47.

N-Thienyl-(2)-enamine 7a-d

0,2 mol 2-Amino-3-cyano-thiophen **6**³ werden mit 0,25 mol 1,3-Diketon und 2 g *p*-Toluolsulfonsäure in 100 ml Toluol bis zur Abscheidung von 3,6 ml H_2O erhitzt. Nachdem man 60–70 ml Toluol abdestilliert hat, kristallisiert **7** beim Erkalten aus (Tab. 3).

*4-Acylamino-thieno[2,3-*b*]pyridine 8a, b und 4-Amino-thieno[2,3-*b*]pyridine 9c, d*

30 mmol **7** werden in 50 ml Chlorbenzol mit 15 g frisch pulverisiertem AlCl_3 unter anfänglichem Rühren 45 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten rührt man in 400 ml Wasser ein, fügt 20 ml 15proz. HCl hinzu und trennt die wäßrige Phase ab. Das Chlorbenzol wird mit 30 ml 10proz. HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten salzsaurigen Phasen werden mit 40proz. KOH stark alkalisch gemacht. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert um (Tab. 4 und 5).

Bei der Aufarbeitung von **8b** wird die wäßrige Phase verworfen und das Chlorbenzol mit Petrolether versetzt, wobei das Produkt ausfällt.

9c, d können evtl. mit geringen Mengen an Acetylverbindung (**8c, d**) verunreinigt sein, erkenntlich am Schmp. In diesem Falle unterwirft man das Produkt der nachfolgend angegebenen Entacylierung.

*4-Amino-thieno[2,3-*b*]pyridine 9a, b*

5 mmol **8** werden 2–3 h in 30 ml halbkonz. HCl zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 4*N*- KOH ausgefällt. Bei **8b** werden 15 ml H_2O durch Ethanol ersetzt und das ausgefallene Hydrochlorid nach dem Absaugen in *DMF* gelöst und mit NH_3 -Lösung versetzt (Tab. 4).

4-Acetylamino-thieno[2,3-*b*]pyridine **8 c, d**

5 mmol **9 c, d** erhitzt man in 5 ml Acetanhydrid 10 min zum Sieden. Anschließend wird mit Wasser verrührt und nach 2 h abgesaugt (Tab. 5).

4-Amino-5-cyano-thieno[2,3-*b*]pyridone-(6) **11 a—d**

a) 10 mmol **6** werden zusammen mit 20 mmol Cyanessigsäureethylester in einer Lösung von 0,8 g Na in 25 ml absol. Ethanol 2,5 h im siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten rührt man in 70 ml Wasser ein und filtriert. Das Filtrat wird mit verd. HCl deutlich sauer gemacht, wobei **11** ausfällt (**11 a** erst nach längerem Stehen).

b) 10 mmol **10** werden in einer Lösung von 0,7 g Na in 20 ml absol. Ethanol 4 h zum Sieden erhitzt und nach a) aufgearbeitet (Tab. 6).

2-Cyanacetylamino-3-cyano-thiophene **10 a—c**

Vorsicht, HCN! Unter Rühren versetzt man eine 90° heiße Lösung von 20 mmol KCN in 7 ml DMSO, der man etwas KI zusetzt, mit einer Lösung von 10 mmol des betreffenden 2-Chloracetylamino-3-cyano-thiophens (hergestellt nach l. c.¹¹). Danach wird die Heizung entfernt. Nach 2 h rührt man in 60 ml Wasser ein, setzt bei **10 b** 4 ml 2N-NaOH zu, und filtriert. Aus dem Filtrat wird **10** mit verd. HCl ausgefällt.

10 a: Schmp. 226—228° (verd. Propanol).

10 b: Schmp. 223—225° (Propanol).

10 c: Schmp. 233—238° (Propanol).

Literatur

- ¹ L. H. Klemm und R. Zell, J. Heterocycl. Chem. **5**, 773 (1968); L. H. Klemm, I. T. Barinsh und R. Zell, J. Heterocycl. Chem. **7**, 81 (1970).
- ² J. M. Barker, in: Advances in Heterocyclic Chemistry (A. R. Katritzky, Hrsg.), Vol. **21**, S. 65. New York: Academic Press. 1977.
- ³ K. Gewald, H. Böttcher und E. Schinke, Chem. Ber. **99**, 94 (1966); K. Gewald, Chem. Ber. **98**, 3571 (1965); Zusammenf.: K. Gewald, Khim. Geterozykl. Soed. **1976**, 1297.
- ⁴ K. Gewald, Z. Chem. **7**, 186 (1967); K. Gewald, M. Hentschel und R. Heikel, J. prakt. Chem. **315**, 539 (1973).
- ⁵ H. Schäfer und K. Gewald, Mh. Chem. **109**, 527 (1978); und die dort angegebene Literatur.
- ⁶ K. Gewald und H. Schäfer, Z. Chem. **17**, 224 (1977).
- ⁷ R. J. Boyle, P. V. Susi und J. P. Milionis, USP 307 9366 (1961); C.A. **59**, 5075 (1963).
- ⁸ K. Gewald und G. Neumann, Chem. Ber. **101**, 1933 (1968).
- ⁹ Takeda Chemical Industries (Erf. Y. A. Kuwada, K. T. Meguro, Y. K. Sato und T. K. Fugono), DOS 2 435 025, C.A. **82**, 156 252 (1975); Japan. Kokai 75 77 393, C.A. **84**, 17 312 (1976); M. A. Khan und A. E. Guarconi, Heterocycles (Sendai, Jap.) **6**, 727 (1977), Chem. Inform. 7745-247.
- ¹⁰ W. Zimmermann, K. Eger und H. J. Roth, Arch. Pharm. **309**, 597 (1976).
- ¹¹ F. Sauter und P. Stanetty, Mh. Chem. **106**, 1111 (1975).
- ¹² E. C. Taylor und A. McKillop, The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and o-Aminonitriles. New York: Interscience Publ. 1970.